

# Erythromycin derivatives, their preparation, intermediates obtained and their application as medicaments.

Publication number: EP0487411

Publication date: 1992-05-27

Inventor: AGOURIDAS CONSTANTIN (FR); BENEDETTI YANNICK (FR); CHANTOT JEAN-FRANCOIS (FR); DENIS ALEXIS (FR); FROMENTIN CLAUDE (FR); LE MARTRET ODILE (FR)

Applicant: ROUSSEL UCLAF (FR)

Classification:

- International: A61K31/70; A61K31/7042; A61K31/7048; A61K31/7052; A61P31/04; C07H17/00; C07H17/08; A61K31/70; A61K31/7042; A61P31/00; C07H17/00; (IPC1-7): A61K31/70; C07H17/08

- european: C07H17/08F

Application number: EP19910403119 19911120

Priority number(s): FR19900014499 19901121; FR19910006333 19910527; FR19910010728 19910829

Also published as:

OA9523 (A)  
MA22344 (A1)  
JP4290893 (A)  
IE914029 (A1)  
FI915469 (A)

more >>

Cited documents:

EP0284203  
EP0194833  
EP0119431  
GB1461032  
EP0195960  
more >>

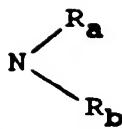
[Report a data error here](#)

## Abstract of EP0487411

The invention relates to the compounds (I): in which, - either X and X' form C=O or C=NOR with R=H, heterocycle, alkyl, alkenyl, alkynyl, optionally substituted, or X represents a radical R<a>, Rb representing H or hydrocarbon radical or forming a heterocycle with N or a 9-N, 11-O ring with A and X' = H, - Y and Y' have the same meaning as X and X', - B = H, OR4, R4 = H or forms a carbonate or a carbamate with A, - A forms a double bond with C, or - A = OR'4, R'4 = H or forms a carbonate with B R2 = alk or CONH2, CONHCOR11 or CONHSO2R11, R11 = hydrocarbon up to 18 C, R3 = H, alkyl Z = H or carboxylic acid residue, and their salts, their preparation and their application as medicaments.

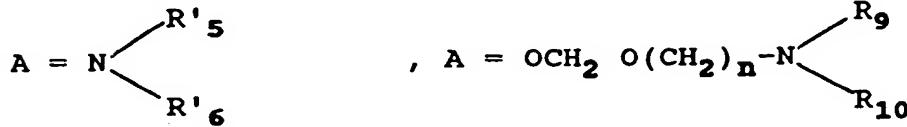
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



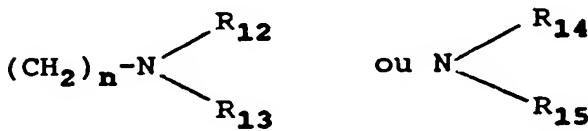


$R_a, R_b$  représentant H ou radical hydrocarbone ou formant avec N un hétérocycle, ou avec A un cycle 9-N, 11-O  
et  $X' = H$ ,

- Y et  $Y'$  même signification que X et  $X'$ .
- B = H,  $OR_4$ ,  $R_4$  = H ou forme avec A un carbonate ou un carbamate,
- A forme avec C une double liaison ou
- A =  $OR'_4$ ,  $R'_4$  = H ou forme avec B un carbonate



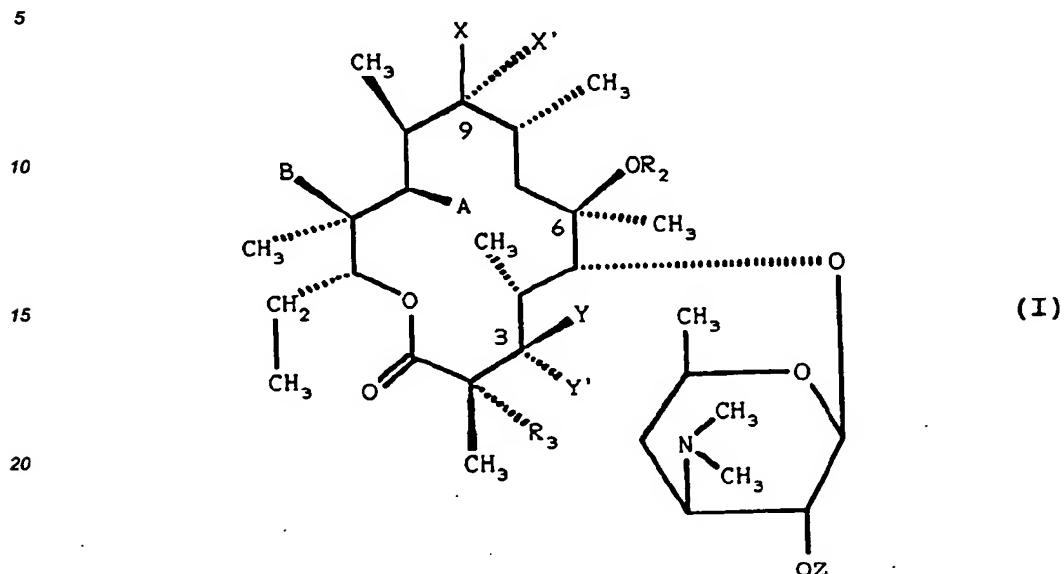
$R_2$  = alc ou  $CONH_2$ ,  $CONHCOR_{11}$ , ou  $CONHSO_2R_{11}$ .  $R_{11}$  hydrocarbone jusqu'à 18 c.  
 $R_3$  = H alkyle



$Z = H$  ou reste d'acide carboxylique,  
et leurs sels, leur préparation, leur application comme médicaments.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'erythromycine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus et leur application comme médicaments.

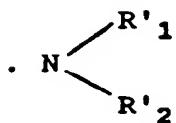
L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



**dans laquelle,**

ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR, dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :
  - . hydroxyle,
  - . halogène,
  - . cyano,
  - . nitro,
  - . amidinyle,
  - . guanidinyle,
  - . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
  - . alkyloxy, alkényloxy ou alkynyoxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
  - . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,
  - . aryle, aralkyle,
  - . aryloxy, aralkyloxy,
  - . arythio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone, aucun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, loxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédemment, les radicaux aryle, aryloxy, arythio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement substitués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, inoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyoxy carbonyle, éthyoxy carbonyle)



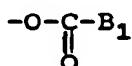
dans lequel :

ou bien  $R'_1$  et  $R'_2$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux  $R'_1$  et  $R'_2$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkylloxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical  $Si(alc)_3$  ou  $Si(Oalc)_3$  dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,

ou bien  $R'_1$  et  $R'_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons :

. un groupement ammonium quaternaire,

20 . 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,



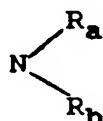
25

dans lequel  $B_1$  représente soit un radical alkyle ou alkylloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,

. formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,

30 .  $(CH_2)_nR'$ ,  $R'$  représentant le reste d'un acide aminé, et  $n$  représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,

ou bien X représente un radical



40 -  $R_a$  et  $R_b$  identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

45 -  $R_a$  et  $R_b$  pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

50 -  $R_a$  et  $R_b$  pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

et X' représente un atome d'hydrogène,

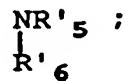
Y et Y' identiques ou différents de X et X' ont la signification de X et X'

55 B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $OR_4$ ,  $R_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

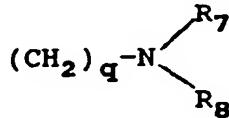
ou A représente un radical  $OR'_4$ ,  $R'_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,

ou A représente un radical



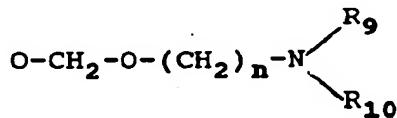
5 R'<sub>5</sub> représentant un groupement C=O formant avec B un groupement carbamate, R'<sub>6</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement

10



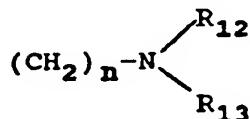
15 R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, q représentant un nombre entier compris entre 1 et 6,  
ou A représente un radical

20



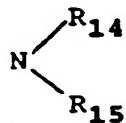
25 R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6,  
R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical CONH<sub>2</sub> ou CONHCOR<sub>11</sub> ou CONHSO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> dans lesquels R<sub>11</sub> représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,  
30 R<sub>3</sub> en position alpha ou béta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical

35



40 dans lequel R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6 ou un radical

45



50 R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  
Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluenesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phos-

phorique et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

Dans la définition des produits de l'invention :

– le radical hétérocyclique est de préférence le radical pyrrolyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, pipéridinyle, pipérazinyle, quinuclidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, morpholinyle, indolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, triazolyle, thiazolyle, azétidinyle, aziridinyle. On peut naturellement citer de préférence les radicaux hétérocycliques mentionnés ci-après dans la partie expérimentale,

– le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,

– l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le brome,

– le radical aryle est de préférence le radical phényle,

– le radical aralkyle est de préférence un radical  $(C_6H_5)-(CH_2)_n$ , a étant un nombre entier compris entre 1 et 6, par exemple le nombre 1, 2, 3 ou 4 ou un radical naphtyle.

– le radical alkyloxy est de préférence un radical méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, néopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, tert-hexyloxy.

– le radical alkylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'atome d'oxygène par un atome de soufre, exemple : méthylthio, éthylthio .... De plus, l'atome de soufre peut être oxydé, exemple : méthylsulfinyle, méthylsulfonyle ....

le radical alkényle est de préférence un radical vinyloxy, 1-propényloxy, allyloxy, 1-butényloxy, 2-butényloxy, 3-butényloxy, 2-méthyl-1-butényloxy, pentényloxy, hexényloxy, 3-méthyl 2-butényloxy.

– le radical alkénylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'oxygène par un soufre éventuellement oxydé.

– le radical alkynyle est de préférence un radical éthynyle, propargyloxy, propynyle, butynyle, pentynyle, hexynyle.

– le radical alkynylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'oxygène par un soufre éventuellement oxydé.

– le radical aryloxy est de préférence un radical phényle, thiényloxy, furyloxy, thiazolyle, thiadiazolyle, oxazolyle, térazolyle, pyrrolyloxy, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, triazolyle, thiatriazolyle, pyridyle, ainsi que les groupements condensés suivants :

benzothiényloxy, benzofuryloxy, indolyle, benzimidazolyle.

– Les groupements arylthio éventuellement oxydés correspondants peuvent bien entendu être utilisés, par exemple :

phénylthio, phénylsulfonyle, phénylsulfinyle ...

– le radical aralkyloxy est de préférence un radical benzyloxy, phényléthoxy, phénylpropyloxy, thiénylméthoxy, thiénylthiényloxy, thiénylpropyloxy, furfuryloxy, furyléthoxy, furylpropyloxy, thiazolylméthoxy, thiazolylthiényloxy, térazolylméthoxy, thiadiazolylméthoxy, thiadiazolylthiényloxy.

– Les groupements aralkylthio éventuellement oxydés correspondants peuvent bien entendu être utilisés. Parmi les radicaux formyle protégés, on peut citer plus spécialement les radicaux du type acétal. On préfère

les radicaux suivants : 1,3-dioxolan-2-yle, diméthoxyméthyle, diéthoxyméthyle.

Comme radicaux carboxyle estérifiés, on peut citer les radicaux alcoxycarbonyle ayant au plus 7 atomes de carbone tels que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propyloxycarbonyle, isopropyloxycarbonyle, butyloxycarbonyle.

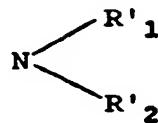
On peut également citer les radicaux alkyloxyalkyloxycarbonyle tels que méthoxyméthoxycarbonyle, isopropoxyméthoxycarbonyle, les radicaux alkylthiométhoxycarbonyle tels que méthylthiométhoxycarbonyle, isopropylthiométhoxycarbonyle, les radicaux acyloxyalkyloxycarbonyle tel que pivaloyloxyméthoxycarbonyle, acétoxyéthoxycarbonyle.

Parmi les sels formés avec le groupement carboxyle, on peut citer les sels de sodium, potassium, lithium, calcium, magnésium, ammonium ou les sels formés avec les bases organiques aminées telles que la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, le tris(hydroxyméthyl) aminométhane.

Parmi les radicaux acyle, on peut citer notamment les radicaux acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, n-valéryle, isovaléryle, tert-valéryle et pivalyle.

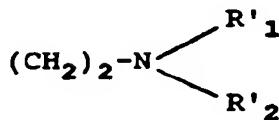
L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=NOR, R conservant la même signification que précédemment.

Parmi ces composés, l'invention a notamment pour objet, les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical



R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> conservant la même signification que précédemment, par exemple ceux dans lesquels le radical R est un radical

10



15

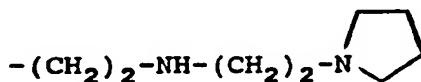
R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle, renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone et tout spécialement un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

20

ou R'<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R'<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, et tout spécialement un radical

radical

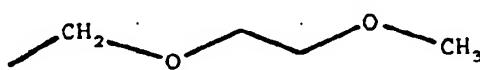
25



30

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut également citer les composés dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy, par exemple ceux dans lesquels R représente un radical :

35



40

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut encore citer les composés dans lesquels R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote et notamment un radical 3-pipéridinylo.

45

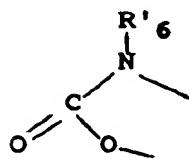
L'invention a également particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

- les composés de formule (I) dans lesquels X et X' et Y et Y' forment ensemble un groupement C=O,
- les composés de formule (I) dans lesquels Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, R conservant sa signification précédente et notamment un radical benzyle,
- les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle,
- les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub>, représente un atome d'hydrogène, (alpha ou bêta),
- les composés de formule (I) dans lesquels A représente un radical OH,
- les composés de formule (I) dans lesquels B représente un radical OH,
- les composés de formule (I) dans lesquels A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique,
- les composés de formule (I) dans lesquels A et B forment ensemble un radical

55

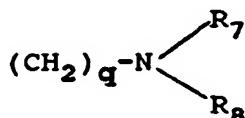
5



R<sub>6</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement

10

15



R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

20 Parmi ces composés, on peut citer plus particulièrement les composés dans lesquels R<sub>6</sub> représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone par exemple un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

- les composés de formule (I) dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène,

25 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés décrits dans la partie expérimentale et notamment les produits des exemples 1, 2, 3, 7, 10, 13, 36 et 37.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram<sup>+</sup> telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

30 Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphy-

35 locoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermes, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aigües primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aigües, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie. Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme *Haemophilus influenzae*, *Rickettsies*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma*.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

40 L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits préférés de formule (I) définis précédemment à savoir les produits des exemples 1, 2, 3, 7, 10, 13, 36 et 37 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments défini ci-dessus.

45 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées 50 selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

55 Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez

l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

5

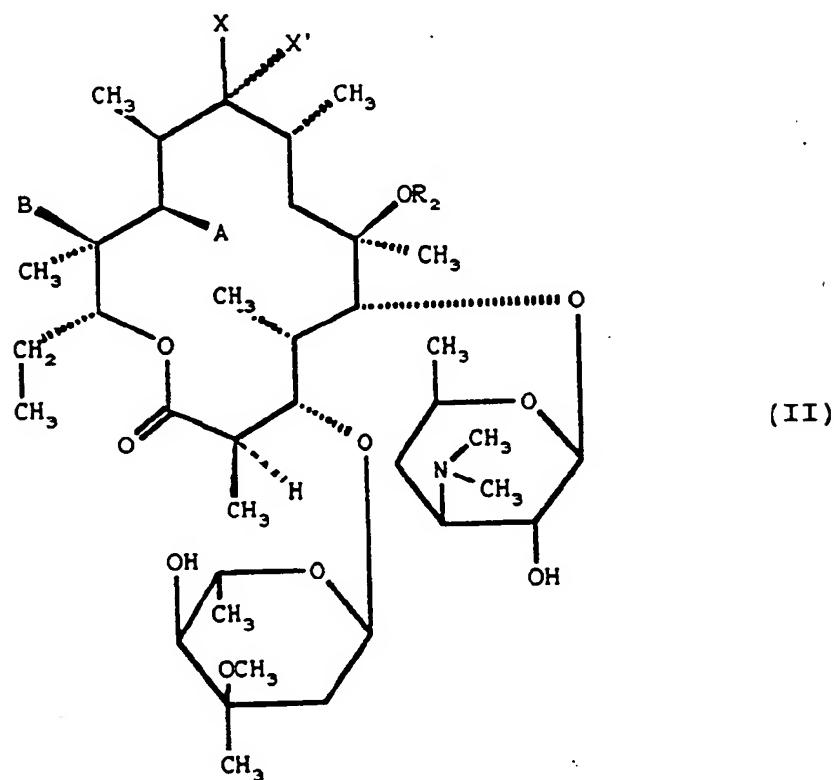
10

15

20

25

30



(II)

35

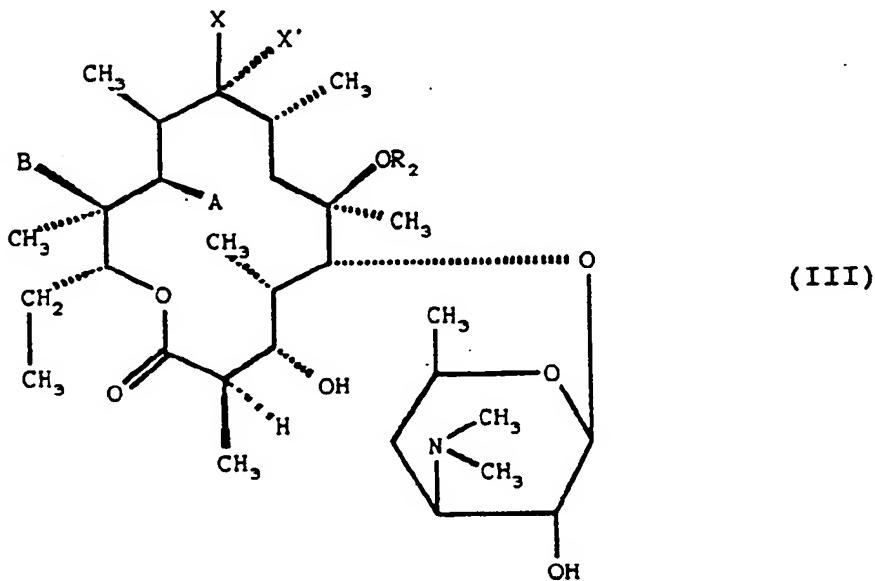
dans laquelle X, X', B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :

40

45

50

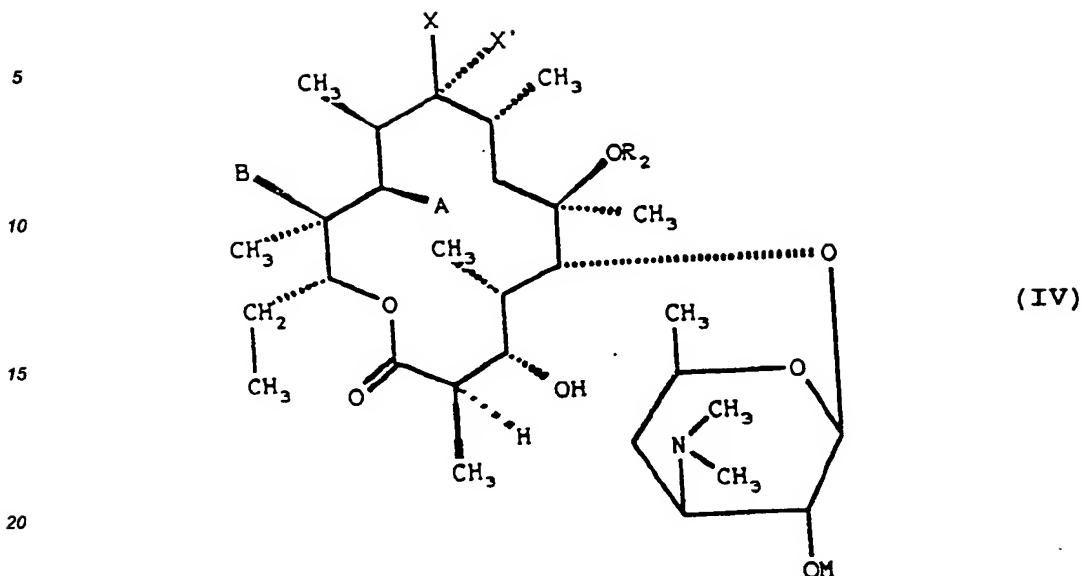
55



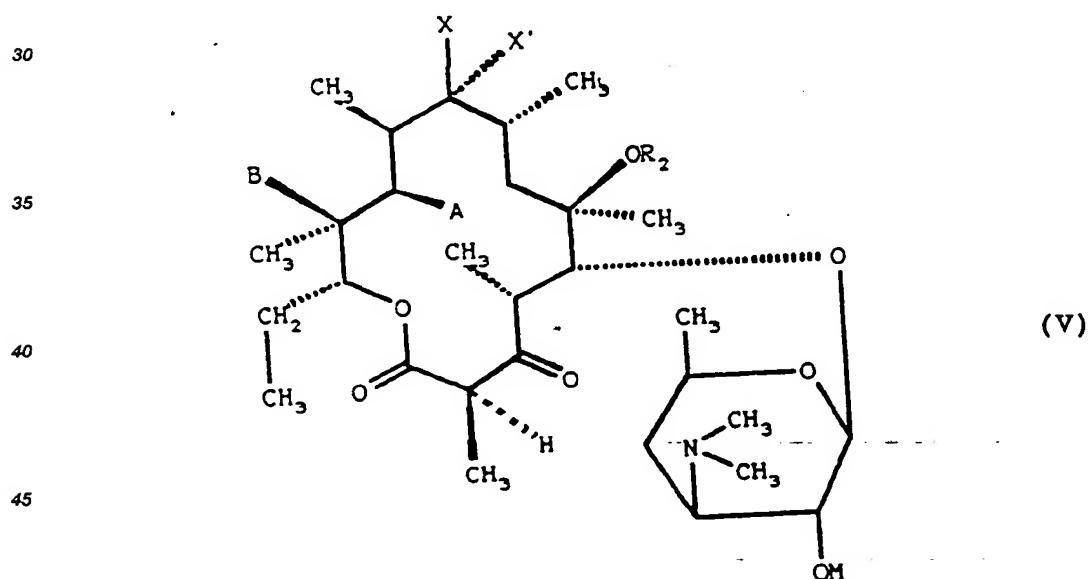
(III)

que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de

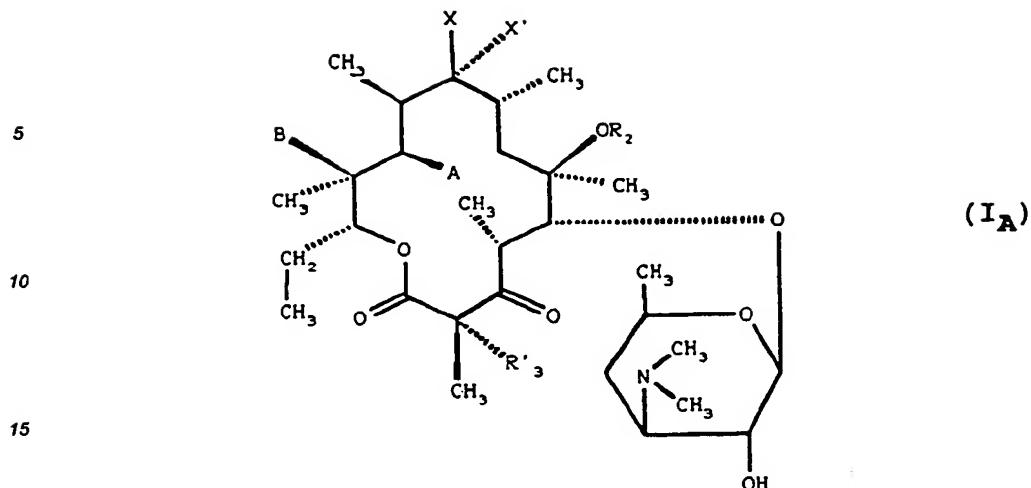
formule (IV) :



25 dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :



50 que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical R'3, R'3 ayant la même valeur que R3 à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) :

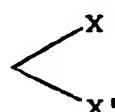


c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel 20 ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou béta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estéification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation la fonction cétone ou béta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le 25 composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- l'hydrolyse du cladinoïde est réalisée au moyen de l'acide chlorhydrique aqueux ou dans le méthanol,
- le blocage de l'hydroxyle en 2' est réalisé en utilisant un acide ou un dérivé fonctionnel d'acide par exemple un anhydride d'acide, un halogénure d'acide, ou des dérivés du silicium; selon l'agent de blocage utilisé, les produits de formule (V) peuvent constituer ou non des produits de formule (I).
- l'introduction du radical R'<sub>3</sub> est effectuée par des méthodes connues de l'homme du métier par exemple au moyen d'un halogénure.
- la libération de la fonction hydroxyle en 2' est effectuée par méthanolysé,
- l'oxydation de l'hydroxyle en 3 est effectuée en utilisant soit l'anhydride chromique dans l'acide sulfurique dilué selon la réaction d'oxydation de Jones, soit des diimides en présence de diméthylsulfoxyde (DMSO),
- l'oximation de la fonction cétone peut être réalisée en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine RONH<sub>2</sub> portant le substituant R désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle

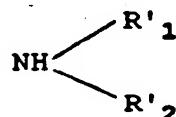
40



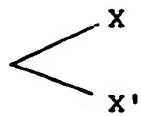
45

représente le groupement =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule

50

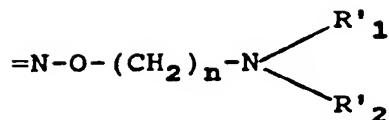


dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans 55 laquelle



représente le groupement

10



15 que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré,  
 - l'estéification en 2' est réalisée selon les procédés classiques,  
 - la salification est réalisée au moyen d'acides selon les procédés classiques.

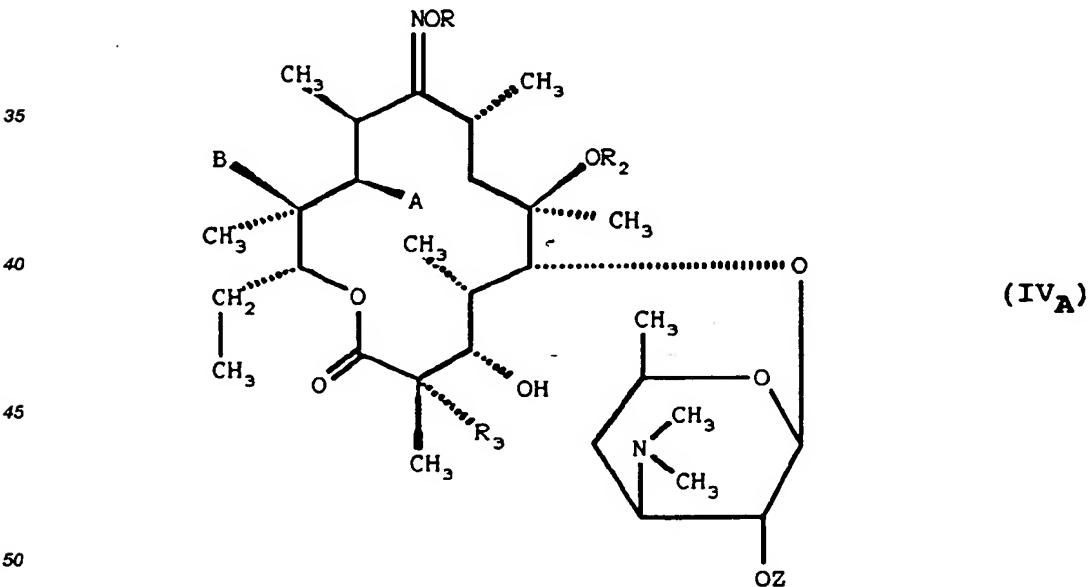
20 Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ sont préparés à partir des produits connus décrits dans les brevets européens 0216169, 41355 et 0180415 en utilisant les procédés décrits ci-après dans la partie expérimentale.

L'oxime de 6-O-méthyl érythromycine est décrite par exemple dans EP 0180415.

L'invention a également pour objet une variante du procédé précédent où les différentes étapes sont effectuées dans un ordre différent.

25 L'invention a en outre une variante du procédé décrit précédemment pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV<sub>A</sub>) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH<sub>2</sub>OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV<sub>A</sub>) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :

30



A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R<sub>2</sub>, B et Z conservant la même signification que précédemment.

55 L'invention a enfin pour objet une variante du procédé pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I<sub>A</sub>) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH<sub>2</sub>OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment

un groupement C=NOR et Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifie ou salifie.

Les produits intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé de l'invention et le produit de formule (II) sont nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

5

**EXEMPLE 1 : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl al-pha-L-ribo-hexopyranosyl) ory] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

10

**STADE A : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

On met en suspension dans 3 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 mg de produit obtenu à la préparation 1 et 0,3 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique à 22°Bé. On maintient le tout sous agitation pendant 3 heures à température ambiante.

15

On amène à pH basique en ajoutant quelques gouttes d'ammoniaque à 20 %, on ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle et du chloroforme. On sèche et évapore les solvants.

On chromatographie sur silice en éluant d'abord à l'acétate d'éthyle pur, puis avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (98/2).

20

On obtient ainsi 50 mg de produit recherché.

**ANALYSES**

IR : (Nujol sur Nicolet)

CO : 1733 cm<sup>-1</sup>

SM (FAB)

25

(M + H)<sup>+</sup> = 676<sup>+</sup>

**STADE B : 2'-O-acétyl 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] 3-dé (2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl al-pha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

30

On met en suspension dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétone, 150 mg du produit préparé au stade précédent, 38 mg de carbonate de potassium et 33 microlitres d'anhydride acétique. On agite la suspension ainsi obtenue pendant 20 heures.

On ajoute 1 cm<sup>3</sup> de glace, agite pendant 5 minutes et sature avec du chlorure de sodium. On ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants. On obtient 110 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice, en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96/4). On isole 110 mg de produit recherché.

**ANALYSES**

SM (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> = 718<sup>+</sup>

40

**STADE C : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

**Stade C1 : Oxydation**

45

On met en solution sous atmosphère d'argon, dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène 110 mg du produit préparé au stade précédent, 0,21 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 165 mg de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino) propyl] 3-éthyl carbodiimide (EDAC). On maintient la solution sous agitation pendant 20 minutes et ajoute 165 mg de trifluoroacétate de pyridinium. On ajoute, au bout de 2 heures, 70 microlitres de diméthylsulfoxyde et 55 mg d'EDAC. On agite 20 minutes et ajoute 55 mg de trifluoroacétate de pyridinium.

On ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'eau à la solution obtenue, on agite 10 minutes, reprend avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants. On obtient 240 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle, triéthylamine (95/5). On obtient 85 mg de produit recherché.

55

**Stade C2 : Libération de l'hydroxyde en 2'**

On met en solution dans 3 cm<sup>3</sup> de méthanol 85 mg du produit obtenu précédemment. On agite pendant

24 heures. On évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un produit que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (95/5). On obtient 75 mg de produit recherché.

ANALYSES

IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

5 OH : 3606, 3510, 3415 cm<sup>-1</sup>

C=O : 1744, 1714 cm<sup>-1</sup>

UV : max 287 nm ε=10900

SM : (FD)

M<sup>+</sup> = 673<sup>+</sup>

10 RMN : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm)

3,86 (H<sub>2</sub>), 3,12 (H<sub>4</sub>), 4,31 (H<sub>5</sub>), 1,39 (CH<sub>3</sub> en 6), 2,74 (OCH<sub>3</sub> en 6), 3,56 (H<sub>8</sub>), 2,5-2,65 (H<sub>10</sub>, CH<sub>2</sub>-N), 3,89 (H<sub>11</sub>), 1,22 (12-CH<sub>3</sub>), 5,17 (H<sub>13</sub>), 0,86 (H<sub>15</sub>), 4,09 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,27 (CH<sub>3</sub>-N), 0,97-1,16-1,26-1,3-1,32 (CH<sub>3</sub>), 4,31 (H'<sub>1</sub>), 3,19 (H'<sub>2</sub>), 2,5 (H'<sub>3</sub>), 3,64 (H'<sub>5</sub>).

[α]<sub>D</sub> = +4° (c = 0,5 % CHCl<sub>3</sub>).

15

**PREPARATION 1 : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 6-O-méthyl érythromycine**

On met en solution sous atmosphère d'azote dans 1,5 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 160 mg de chlorhydrate de chloro 2-N,N-diméthylamine. On ajoute 60 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. On agite pendant 20 30 minutes sous atmosphère d'azote et ajoute 380 mg de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine, 0,5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 30 mg d'hydrure de sodium. On maintient la solution ainsi obtenue pendant 4 heures sous atmosphère d'azote.

On ajoute quelques gouttes d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée en carbonate acide de sodium, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium. On évapore les solvants. On obtient un résidu que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange de chloroforme, méthanol, ammoniaque 97/7/0,5. On obtient 200 mg de produit recherché.

[α]<sub>D</sub> = -99° (c = 1 %, chloroforme).

Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub>)

30 OH : 3600 cm<sup>-1</sup>

C=O : 1728 cm<sup>-1</sup>

C=N : 1626 cm<sup>-1</sup>

Spectre de masse : (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> = 834<sup>+</sup>

35

**EXEMPLE 2 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

**STADE A : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

En opérant comme à l'exemple 1, stade A à partir de 1,7 g du produit obtenu à la préparation 2, on a obtenu 1,25 g du produit recherché.

[α]<sub>D</sub> = -28° ± 1,5° (c = 0,95 % CHCl<sub>3</sub>).

45 Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : 3420 cm<sup>-1</sup>

C=O : 1725 cm<sup>-1</sup>

C=N : 1636 cm<sup>-1</sup>

Spectre de masse : (FAB)

50 (M + H)<sup>+</sup> = 693<sup>+</sup>

**STADE B : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

55 En opérant comme à l'exemple 1 stade B, à partir de 346 mg du produit obtenu au stade A, on a obtenu 351 mg du produit recherché.

ANALYSES

IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : 3620, 3600  $\text{cm}^{-1}$ C=O : 1730  $\text{cm}^{-1}$ 

SM : (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> = 735<sup>+</sup>5 [alpha]<sub>D</sub> = -52,5° ± 1° (c = 1 % CHCl<sub>3</sub>)STADE C : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine10 On met en solution dans 100  $\text{cm}^3$  d'acétone, 4 g de produit préparé au stade B et 2,71  $\text{cm}^3$  de réactif de Jones. On agite le mélange réactionnel 1 heure à 0°C.On ajoute 10  $\text{cm}^3$  de 1-propanol et poursuit l'agitation à 0°C durant 20 minutes. On évapore l'acétone sous pression réduite. On reprend le résidu avec 50  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène et 20  $\text{cm}^3$  d'eau. On amène à 15 pH 8 avec du carbonate de potassium. On extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre puis évapore à sec sous pression réduite. On obtient 4,5 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyletriéthylamine 98-2), on obtient 2,45 g du produit recherché.Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)C=N : 1630  $\text{cm}^{-1}$ C=O : 1742, 1716  $\text{cm}^{-1}$ 20 OH : 3510, 3410  $\text{cm}^{-1}$ STADE D : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine25 En opérant comme au stade C<sub>2</sub> de l'exemple 1, à partir de 300 mg du produit obtenu au stade C ci-dessus, on obtient 0,27 g du produit recherché.ANALYSESIR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)OH : 3430, 3505  $\text{cm}^{-1}$ 30 C=O : 1744, 1714  $\text{cm}^{-1}$ RMN : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)0,86 ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 1,00-1,17 ppm 1,26-1,30-1,32 ppm (CH<sub>3</sub> non attribués), 1,23 ppm (CH<sub>3</sub> en 12), 1,38 ppm (CH<sub>3</sub> en 6), 2,37 ppm (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,61 ppm (H<sub>10</sub> et H<sub>3</sub>), 2,73 ppm (OCH<sub>3</sub> en 6), 3,13 ppm (H<sub>4</sub>), 3,26 ppm (H<sub>2</sub>), 3,38 ppm (OCH<sub>3</sub> de MEM), 3,53 ppm, 3,76 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O de MEM), 3,59 ppm (H<sub>5</sub>), 3,70 ppm (H<sub>8</sub>), 35 3,86 ppm (H<sub>2</sub>), 3,91 ppm (H<sub>11</sub>), 4,33 ppm (H<sub>1</sub> et H<sub>5</sub>), 5,14 ppm (OCH<sub>2</sub>O), 5,18 ppm (H<sub>13</sub>).SM : pic moléculaire (M<sup>+</sup>) : 690<sup>+</sup>PREPARATION 2 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 6-O-méthyl érythromycine40 A une solution de 15,2 g de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine dans 80  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane, on ajoute, à +5°C, 1,35 g de méthylate de sodium, on agite 15 minutes à +5°C puis ajoute en 1 heure : 2,85  $\text{cm}^3$  de chlorure de (2-méthoxy éthoxy) méthyle en solution dans 20  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane ; on agite 30 minutes à +5°C puis laisse revenir à température ambiante. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite, reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu (16,1 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque 95-5-0,1) on obtient une première fraction de 8,1 g puis une seconde fraction de 3,56 g du produit recherché.45 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)OH : 3600  $\text{cm}^{-1}$ C=O : 1728  $\text{cm}^{-1}$ 50 C=N : 1630  $\text{cm}^{-1}$ 

Spectre de masse (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> : 851<sup>+</sup>

**EXEMPLE 3 : 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine****STADE A : 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

On met en suspension dans 3 cm<sup>3</sup> d'eau, 380 mg de 6-O-méthyl érythromycine. On ajoute 0,3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 22°Bé. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures.

On amère à pH basique (> 8) en ajoutant quelques gouttes d'ammoniaque à 20°C, puis dilue avec 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On sature la phase aqueuse avec du chlorure de sodium, décante et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On obtient 350 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice, en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96-4). On obtient 200 mg de produit recherché.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

15 OH : 3450 cm<sup>-1</sup>  
C=O : 1725, 1689 cm<sup>-1</sup>

Spectre de masse (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> : 590<sup>+</sup>

**STADE B : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

On met en solution sous agitation et sous atmosphère d'azote, dans 4 cm<sup>3</sup> d'acétone 310 mg du produit préparé au stade précédent, 80 microlitres d'anhydride acétique et 90 mg de carbonate de potassium. Au bout de 12 heures à la température ambiante, on ajoute 20 microlitres d'anhydride acétique et 10 mg de carbonate de potassium. On agite à nouveau 12 heures à température ambiante.

On ajoute de la glace, agite et extrait avec du chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant.

On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96-4). On obtient le produit recherché.

**ANALYSE :**

Spectre de masse (FAB)  
(M + H)<sup>+</sup> : 631<sup>+</sup>

**STADE C : 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine****Stade C1 : Oxydation**

On met en solution dans 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 420 mg de produit préparé au stade précédent, 0,84 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 0,84 g de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino) propyl] 3-éthyl carbodiimide. On agite la solution obtenue pendant 4 heures à la température ambiante.

On ajoute 4 cm<sup>3</sup> d'eau à la solution. On agite 10 minutes et reprend avec 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On lave à l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants.

On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange éther isopropylique-triéthylamine (9-1). On obtient 130 mg de produit recherché.

**Stade C2 : Hydrolyse**

En opérant comme au stade C2 de l'exemple 1, à partir de 130 mg du produit préparé ci-dessus, après chromatographie sur silice (éluant : éther isopropylique-triéthylamine (9-1)), on obtient 100 mg de produit recherché.

**ANALYSES**

IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)  
55 OH : 3475 cm<sup>-1</sup>  
C=O : 1745, 1714, 1689 cm<sup>-1</sup>  
SM : (M + H)<sup>+</sup> = 588<sup>+</sup>  
RMN : (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)

3,86 (H<sub>2</sub>), 2,6 (H<sub>4</sub>), 1,35 (6-CH<sub>3</sub>), 2,7 (6-OCH<sub>3</sub>), 3,1 (H<sub>8</sub>), 2,97 (H<sub>10</sub>), 3,91 (H<sub>11</sub>), 1,22 (H<sub>12</sub>), 5,12 (H<sub>13</sub>), 0,86 (H<sub>15</sub>), 4,32 (H<sub>1</sub>), 3,18 (H'<sub>2</sub>), 2,46 (H'<sub>3</sub>), 2,26 (N-CH<sub>3</sub>), 3,57 (H'<sub>5</sub>).  
 $[\alpha]_D = +21^\circ$  (C = 0,5 %, CHCl<sub>3</sub>)

5 **EXEMPLE 4 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl al-pha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-[(phénylméthoxy) imino] érythromycine**

On met en solution dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 500 mg de produit préparé à l'exemple 2. On ajoute 172 micro-litres de triéthylamine et 543 mg de chlorhydrate de 0-benzylhydroxylamine. On porte au reflux. On maintient le reflux pendant 4 jours. On ajoute 172 microlitres de triéthylamine et 543 mg de chlorhydrate de 0-benzyl hydroxylamine. On maintient le reflux pendant encore 3 jours. On filtre le milieu réactionnel. On évapore les solvants. On reprend le résidu au chlorure de méthylène et à l'eau. On neutralise avec de l'ammoniaque. On décante, extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène. On réunit les phases organiques, les lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. On obtient 800 mg d'une huile que l'on chromatographie sur silice, en éluant d'abord à l'acétate d'éthyle seul, puis avec un mélange AcOEt/TEA (99-1). On récupère 500 mg d'un solide que l'on purifie par HPLC préparative.

Eluant : acétonitrile-acétate d'ammonium 0,2M (4-1)

On récupère : 130 mg du produit recherché.

RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

20 0,86 (t) ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 0,90 à 1,45 (les autres méthyles), 2,27 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2,90 (dq) (H<sub>10</sub>), ~2,30 (m) (H<sub>3</sub>), ~3,28 (m) (H<sub>4</sub> ou H<sub>5</sub>, blindé), 4,52 (q) (H<sub>2</sub>), 2,70 (s) (6-OMe), 3,54 (m) et 3,76 (m) (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O de MEM), ~5,13 (OCH<sub>2</sub>O de MEM et OCH<sub>2</sub>φ), 4,00 (s large) (H<sub>11</sub>), 4,59 (d) (H<sub>1</sub>), 3,18 (dd) (H<sub>2</sub>), 4,01 (d) (H<sub>5</sub>), 5,29 (dd) (H<sub>13</sub>), ~7,31 (Phényle).

Spectre de masse : Pic moléculaire (M+H)<sup>+</sup> = 796<sup>+</sup>

25 Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : ~3600 cm<sup>-1</sup> + associé complexe

C=O : 1730 "

C=N : ~1636 "

1606 "

30 Aromatique : 1494 "

**EXEMPLE 5 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl al-pha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 3-(hydroxyimino) 6-O-méthyl érythromycine**

35 On met en solution dans 12,5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 110 mg du produit préparé à l'exemple 4. On ajoute 52 mg de palladium à 10 % sur charbon actif. On maintient sous pression d'hydrogène pendant 2 jours. On filtre. On évapore. On obtient un produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange éther isopropylique-méthanol-triéthylamine (90-5-5). On récupère 39 mg de produit recherché (1 isomère).

RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

40 0,87 (t) ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 0,99 (d) 1,18 (d) 1,26 (d) 1,40 (d) (les autres méthyles), 1,23 (s) (12-Me), 1,36 (s) (6-Me), 2,23 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2,90 (dq) (H<sub>10</sub>), ~2,30 (m) (H<sub>3</sub>, + 1 autre H), 4,49 (q) (H<sub>2</sub>), 2,86 (s) (6-OMe), 3,38 (s) (OMe de MEM), 3,54 (m) et 3,76 (m) (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O de MEM), 5,15 (OCH<sub>2</sub>O de MEM), 4,56 (d) (H<sub>1</sub>), 3,27 (dd) (H<sub>2</sub>), 4,05 (s large) 4,20 (d) (H<sub>5</sub> et H<sub>11</sub>), 5,31 (dd) (H<sub>13</sub>), ~3,31 ; 4,39 (s) ; 1,80 (H mobiles),

SM : Pic moléculaire M<sup>+</sup> = 705<sup>+</sup>

45 IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : ~3590 cm<sup>-1</sup> + associé

C=O : 1725 "

**EXEMPLE 6 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl al-pha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

**STADE A : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

55 On met en solution dans 1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 0,1 g de produit préparé à l'exemple 2, stade C et 17 micro-litres d'iodure de méthyle. On ajoute ensuite 0,046 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium, 0,20 cm<sup>3</sup> d'eau et 0,27 cm<sup>3</sup> d'une solution normale de soude. On agite pendant 5 heures. On extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau. On réunit les phases organiques, les sèches. On filtre. On évapore à sec sous

pression réduite. On reprend à l'acétate d'éthyle et filtre. On évapore à sec le filtrat. On obtient 130 mg de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 49 mg de produit recherché  $r_f = 0,2$ .

ANALYSES

5 **RMN** : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

On note la disparition du proton en 2 et une modification du proton  $H_4$ . 0,85 ppm ( $\text{CH}_3(-\text{CH}_2)$ ), 0,99 - 1,28 - 1,88 ppm ( $\text{CH}_3(-\text{CH})$ ), 1,25 - 1,36 - 1,50 ppm ( $\text{CH}_3(-\text{C})$ ), 2,03 ppm (OAc), 3,30 ppm (dq,  $J = 3$  et 7 hz) ( $H_4$ ), 3,4 à 3,8 ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

10 **STADE B** : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

15 On met en solution dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol, 0,095 g de produit préparé comme au stade A. On agite 24 heures à température ambiante. On obtient 0,95 mg de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 46 mg de produit recherché.

ANALYSES :

19 **RMN** : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

On note la disparition des protons du groupe "OAc". 0,85 ppm ( $\text{CH}_3(-\text{CH}_2)$ ), 0,99 - 1,18 - 1,23 - 1,35 ppm ( $\text{CH}_3(-\text{CH})$ ), 1,26 - 1,32 - 1,37 - 1,52 ppm ( $\text{CH}_3(-\text{C})$ ), 2,82 ppm (6-OMe), 3,54 à 3,76 ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,35 - 4,33 ppm (H mobiles).

20 **SM** : ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> : 705<sup>+</sup>

**EXEMPLE 7 : 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

25 **STADE A** : 2'-acétate 11,12-carbonate cyclique de 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

30 A une suspension de 876 mg de 2'-acétate 4''-(phénylméthyl carbonate) 11,12-carbonate cyclique de 6-O-méthyl érythromycine (obtenu selon W. R. Baker, J. D. Clark, R. L. Stephens et K. H. Kim, J. Org. Chem., 1988, 53, 2340-2345) dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 952 microlitres d'acide chlorhydrique 22°Be. On agite 16 heures à température ambiante, on évapore le méthanol, neutralise le milieu avec de la soude 2N. On extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice, éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (95-5), on recueille 463 mg de produit recherché.

35 **Spectre de RMN** : ( $\text{CDCl}_3$ ) 300 MHz

0,87 (t) ppm ( $\text{CH}_3$  de l'éthyle), 1,28 (s) (6-Me), 0,94 (d) - 1,11 (d) - 1,19 (d) - 1,24 (d) - 1,25 (d) (autres Me), 1,49 (s) (12-Me), 2,06 (s) (OAc), 2,26 (s) ( $\text{N}(\text{Me})_2$ ), 2,5 à 2,75 ( $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_8$ ), 2,95 (q) ( $\text{H}_{10}$ ), 2,92 (s) (6-OMe), 3,49 (m) ( $\text{H}_5$  et  $\text{H}_9$ ), 3,70 (d,  $J=2,5$ ) ( $\text{H}_5$ ), 4,73 (s) ( $\text{H}_{11}$ ), 4,58 (d,  $J=7,5$ ) ( $\text{H}_1$ ), 4,75 (dd) ( $\text{H}_{2\prime}$ ), 5,13 (dd) ( $\text{H}_{13}$ ).

40 **STADE B** : 2'-acétate de 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

45 A une solution de 368 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus, on ajoute 962 microlitres de diméthyl sulfoxyde et 752 mg de chlorhydrate de 1-éthyl 3-(3-diméthylamino propyl) carbodiimide (EDAC), on agite 20 minutes à température ambiante et ajoute 742 mg de trifluoroacétate de pyridinium et l'on poursuit l'agitation 16 heures. On ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, agite et extrait avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice, éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 278 mg de produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

50 **STADE C** : 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

55 On agite 16 heures à température ambiante 278 mg du produit obtenu au stade B, en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol. On évapore le solvant et chromatographie le résidu (245 mg auxquels sont ajoutés 75 mg d'une précédente préparation) sur silice, on obtient ainsi 254 mg de produit recherché que l'on cristallise dans l'éther pour recueillir 176 mg de produit attendu.

$[\alpha]_D + 63^\circ$  (C = 0,45 %,  $\text{CHCl}_3$ )

**Spectre de RMN** : ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz ppm

2,65 (s) (6-OCH<sub>3</sub>), 2,68 (m) (H<sub>8</sub>), 2,97 (q) (H<sub>10</sub>), 3,04 (q) (H<sub>4</sub>), 3,18 (dd) (H<sub>2</sub>), 3,81 (q) (H<sub>2</sub>), 4,31 (d) (H<sub>1</sub>), 4,18 (d) (H<sub>5</sub>), 4,61 (H<sub>11</sub>).

**EXEMPLE 8 : (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxy 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine**

**STADE A : 9-deoxy 9-imino 6-O-méthyl érythromycine**

10 A une solution de 8,4 g de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine (obtenue selon EP 0180415) avec 220 cm<sup>3</sup> de méthanol et 44 g d'acétate d'ammonium, on ajoute : 45,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de titane à 15 %. On agite 3 heures à température ambiante, verse sur 500 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On ajoute une solution à 10 % de carbonate de potassium, filtre, décante, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 7,08 g du produit attendu, que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

15 **STADE B : 9-amino 9-deoxy 6-O-méthyl érythromycine**

20 7,0 g du produit obtenu au stade précédent sont mis en solution dans 140 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et réduits catalytiquement en présence de 700 mg d'oxyde de platine à 80 %, sous atmosphère d'hydrogène à une pression de 1400 mbar. L'absorption terminée, on filtre, lave avec du chlorure de méthylène et évapore à sec. On reprend avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche et évapore à sec, on obtient 6,71 g du produit attendu que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

**STADE C : 9-amino 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-déoxy 6-O-méthyl érythromycine**

25 On agite pendant 5 heures à température ambiante, 2 g du produit obtenu ci-dessus, avec 40 cm<sup>3</sup> d'eau et 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 22°Bé. On ajoute, ensuite, du chlorure de sodium puis amène à pH 8-9, avec de l'ammoniaque. On extrait avec du chlorure de méthylène et amène à sec sous pression réduite. Le résidu (2,2 g) est chromatographié sur silice, éluant acétate d'éthyle-méthanol-triéthylamine (92-5-3). On obtient 1,22 g du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

**STADE D : (9S) 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxy 6-O-méthyl 9-(1-pipéridinyl) érythromycine**

35 A une solution de 0,59 g du produit obtenu au stade C, dans 2,8 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 0,28 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 0,6 cm<sup>3</sup> de glutaraldéhyde à 50 % dans l'eau puis 0,125 g de cyanoborohydure de sodium. On agite 1 heure 30 à température ambiante. On verse le milieu réactionnel sur 90 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de phosphate monosodique à 5 %, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 0,7 g de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2)). On obtient 328 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH complexe 3490 - 3390 cm<sup>-1</sup>

C=O 1723 cm<sup>-1</sup>

Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

45 0,85 (t) ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 1,01 (s) (12-CH<sub>3</sub>), 1,28 (s) (6-CH<sub>3</sub>), 2,72 (dq) (H<sub>2</sub>), 3,84 (d) (H<sub>3</sub>), ~ 1,54 (m) (H<sub>4</sub>), ~ 3,39 (masqué) (H<sub>5</sub>), 3,10 (s) (6-OMe), 5,02 (dd) (H<sub>13</sub>), 1,47 (m) et 1,89 (m) (CH<sub>2</sub> éthyle), 3,93 (s) (H<sub>11</sub>), 2,85 à 3,1 (m) (H<sub>9</sub> et H<sub>10</sub>), 2,65 (mélange) et 2,86 (mélange) (NCH<sub>2</sub>), 4,62 (d) (H<sub>1</sub>), 3,24 (dd) (H<sub>2</sub>), 2,50 (m) (H<sub>3</sub>), 1,27 (m) et 1,66 (m) (CH<sub>2</sub> en 4'), 3,53 (m) (H<sub>5</sub>).

50 **STADE E : (9S) 2'-acétate de 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxy 6-O-méthyl 9-(1-pipéridinyl) érythromycine**

A une solution de 160 mg du produit obtenu au stade D, dans 9 cm<sup>3</sup> d'acétone, on ajoute 242,8 mg de carbonate de potassium et 172,7 microlitres d'anhydride acétique. On agite 72 heures à température ambiante.

55 On coule le milieu réactionnel sur de la glace, extrait avec de l'éther, lave avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec, on obtient 164 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OAc 1743 cm<sup>-1</sup>

lactone 1723 cm<sup>-1</sup>

OH ~ 3520 cm<sup>-1</sup>

Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz

5 0,84 (t) ppm (CH<sub>3</sub>, éthyle), 1,05 à 1,30 (CH<sub>3</sub> des CH<sub>3</sub>CH), 2,11 (s) (OAc), 3,12 (s large) (6-OMe), ~ 5,01 (H<sub>13</sub>), 3,94 (s large) (H<sub>11</sub>), 2,6 à 3,1 (CH<sub>2</sub>N et H<sub>2</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 4,85 (d) (H<sub>1</sub>), 4,65 (dd) (H<sub>2</sub>), ~ 3,46 (H<sub>5</sub>).

**STADE F** : (9S) 2'acétate de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

10 On opère comme au stade B de l'exemple 7, à partir de 207 mg de produit obtenu comme au stade E, en utilisant 489 microlitres de diméthyl sulfoxyde, 374 mg de [1-éthyl 3-(3-diméthyl aminopropyl) carbodiimide] (E.D.A.C.) et 374 mg de trifluoroacétate de pyridinium. Après chromatographie sur silice (éluant éther isopropylique-méthanol-triéthylamine (95-5-5)) on obtient 120 mg du produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

15 **STADE G** : (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

20 On opère comme au stade C de l'exemple 7, à partir de 120 mg du produit obtenu au stade E, ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant éther isopropylique-méthanol-triéthylamine (95-5-5)) puis Microbondapack ® C18 éluant : acétone-nitrile-eau (80-20) (avec 0,075 % d'acide trifluoroacétique), on obtient 70 mg du produit recherché.  
 $[\alpha]_D + 39^\circ$  (C = 1 % CHCl<sub>3</sub>)  
 Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

25 0,88 (t) ppm (CH<sub>3</sub>, éthyle), 1,08 (s) (12-Me), 1,23 (s) (6-Me), 1,01 à 1,28 ; 1,44 (d) (CH<sub>3</sub> des CH<sub>3</sub>CH), 2,34 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2,5 à 2,8 (CH<sub>2</sub>N, H<sub>3</sub> et autres), 3,13 (s) (OMe), 3,51 (m) (H<sub>5</sub> et H<sub>2</sub>), 3,22 (s) (H<sub>11</sub>), 3,98 (q) (H<sub>2</sub>), 4,35 (d) (H<sub>1</sub>), 4,78 (d) (H<sub>5</sub>), 5,05 (dd) (H<sub>13</sub>).

30 **EXAMPLE 9** : (9S) 9-amino 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

**STADE A** : 2'-(phénylméthyl carbonate) de 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] érythromycine

35 A un mélange de 1,5 g de produit obtenu au stade C de l'exemple 8 avec 11 cm<sup>3</sup> de dioxane et 0,88 g de carbonate de potassium, on ajoute 0,8 cm<sup>3</sup> de chloroformate de benzyle. On agite 5 heures à température ambiante et ajoute 0,44 g de carbonate de potassium et 0,4 g de chloroformate de benzyle. On poursuit l'agitation encore 2 heures, reprend avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On chromatographie le résidu (2,5 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-triéthylamine (96-3-1)). On obtient 1,71 g du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

**STADE B** : (9S) 2'-(phénylméthyl carbonate) de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino érythromycine

45 On opère comme au stade B de l'exemple 7, à partir de 2 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus, en utilisant 1,5 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 1,8 g de E.D.A.C. et 1,8 g de trifluoroacétate de pyridinium. Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol (97-3), on obtient 757 mg de produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

50 **STADE C** : (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino érythromycine

On opère comme au stade C de l'exemple 7, à partir de 0,75 g du produit obtenu ci-dessus. Après chromatographie sur silice, on recueille 372 mg du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

**STADE D : (9S) 9-amino 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl] oxy) 9-deoxy 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

On agite 24 heures sous pression d'hydrogène (1,5 bar) 150 mg du produit obtenu au stade E, 6 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 150 mg de palladium à 9,5 % sur charbon actif. On filtre, lave avec de l'éthanol et évapore à sec. On reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave avec de la soude 2N puis à l'eau, sèche et évapore à sec. Après chromatographie sur silice (éluant chloroforme-méthanol-ammoniaque (9-1-0,1)) on obtient 50 mg du produit recherché.

Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) ppm  
10 1,88 (H<sub>8</sub>), 1,94 (H<sub>10</sub>), 2,48 (H<sub>3</sub>), 2,55 (H<sub>9</sub>), 3,08 (H<sub>4</sub>), 3,28 (H<sub>2</sub>), 3,65 (H<sub>11</sub>), 3,8 (H<sub>2</sub>), 4,3 (H<sub>1</sub>), 5,13 (H<sub>13</sub>).

**EXEMPLE 10 : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(1-phénylbutyl)imino]] érythromycine**

15 **Stade A : 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine**

On introduit 649 mg de 2'acétate-4''-(phénylméthyl carbonate) de 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl [(4-phénylbutyl)imino]] érythromycine dont la préparation est décrite ci-après dans une solution renfermant 13 cm<sup>3</sup> de méthanol et 0,23 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 48 heures à la température ambiante. On évapore le méthanol sous pression réduite et ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On glace, neutralise et décante. On extrait la phase aqueuse de l'acétate d'éthyle, lave et sèche. On obtient 626 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle, méthanol (95-5). On obtient ainsi 339 mg du produit recherché.

25 Spectre IR dans CHCl<sub>3</sub>

OH	3618cm <sup>-1</sup>		
	3594cm <sup>-1</sup>		
C=O	1740cm <sup>-1</sup>		
	1711cm <sup>-1</sup>		
30 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C	1492cm <sup>-1</sup>		
Spectre de masse pic moléculaire 789,6 = MH <sup>+</sup>			
Spectre	RMN	CDCl <sub>3</sub>	300MHz
2,45-2,8 (m)	CH <sub>2</sub> Ph+H <sub>2</sub> +H <sub>8</sub> +H <sub>3</sub> ax		
3,42 (dd)	H <sub>3</sub>		
35 3,65 (m)	CH <sub>2</sub> N-C=O		
4,76 (dd)	H <sub>2</sub> ax		
7,11-7,28	aromatiques		

40 **Stade B : 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine**

On verse à 21° C, une solution renfermant 300 mg de produit préparé au stade précédent et 2,15 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène dans une suspension renfermant 0,4 cm<sup>3</sup> de DMSO, 1,6 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 438 mg d'EDAC. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant 30 minutes. On refroidit à 15° C et introduit une solution de 438 mg de trifluoroacétate de pyridinium dans 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On lave par une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 348 mg d'un produit que l'on utilise tel quel dans le stade suivant. rf = 0,13.

	RMN $\text{CDCl}_3$	ppm
	2,07 (s)	$\text{OC}=\text{CH}_3$
5	3,00	$\text{H}_4$
	3,89 (q)	$\text{H}_2$
	3,66 (m)	$\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}=\text{O}$
10	7,10 à 7,30	H aromatique
	4,74 (dd)	$\text{H}_2$

15 **STADE C** : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl)imino]]-érythromycine

20 On met en suspension 278 mg de produit préparé au stade précédent dans 3 cm<sup>3</sup> de méthanol. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 60 heures à la température ambiante. On chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On évapore le méthanol sous pression réduite. On obtient 280 mg d'un produit que l'on chromatographie avec un mélange chlorure de méthylène méthanol (9-1). On obtient 133mg de produit recherché.

Spectre IR :

25 OH :    3440cm<sup>-1</sup>  
C=O :    1747cm<sup>-1</sup>  
            1711cm<sup>-1</sup>

RMN

30 2,49 (dd)     $\text{H}_3$   
3,20 dd     $\text{H}_2$   
3,10     $\text{H}_4$   
3,86     $\text{H}_2$

Préparation du produit de départ de l'exemple 10.

35 On introduit sous atmosphère d'argon, 830 mg de 4-phényl-butylamine dans une suspension renfermant 1,17 g de 2'-acétate-12-(1H-imidazole-1-carboxylate)-4''-(phénylméthyl carbonate) de 10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-méthyl-érythromycine préparé comme indiqué dans J. Org. Chem. (1988) 53,2340-2345, 2,7 cm<sup>3</sup> de cyanure de méthylène et 0,27 cm<sup>3</sup> d'eau. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures à 50°. On ajoute 150 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, et refroidit au bain de glace. On ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'une 40 solution de phosphate acide de sodium 0,5 M. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On chromatographie sur silice le produit obtenu : éluant acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On obtient 952 mg du produit recherché.

Spectre IR

45 C=O    1739 cm<sup>-1</sup>  
            1711 cm<sup>-1</sup>

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C    1495 cm<sup>-1</sup>

Spectre Ultra-violet

inf : 216 nm E<sub>1</sub> = 103  
inf : 259 nm E<sub>1</sub> = 4,5

50 inf : 266 nm E<sub>1</sub> = 3

Spectre de masse

pic moléculaire = 1081,7 = M<sup>+</sup>

Spectre RMN

Dans  $\text{CDCl}_3$  sur 400 MHz.

55

2,5 à 2,8	N CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> H <sub>8</sub> H <sub>3</sub> ..
3,66	C=O NCH <sub>2</sub>
5	
3,60	H <sub>1</sub> ..
710 à 7,25	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
7,35	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O

10

EXEMPLE 11 : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]éthyl] imino]] érythromycine

15

Stade A : 11,12-dideoxy-3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]éthyl]imino]] érythromycine

20

On maintient sous agitation pendant une heure à la température ambiante 460 mg du produit préparé ci-après (préparation du produit de départ de l'exemple 11), 9,2 cm<sup>3</sup> de méthanol et 0,23 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique concentré, puis 48 heures à la température ambiante. On reprend le résidu à l'eau puis au chlorure de méthylène. On amène à PH basique. On décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène. On lave, sèche et évapore à sec. On obtient 432 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle-méthanole (9-1). On obtient ainsi 312 mg du produit recherché.

Spectre IR :

25

OH : 3618 cm<sup>-1</sup>

3594

C=O : 1742 cm<sup>-1</sup>

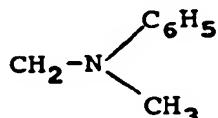
1709 cm<sup>-1</sup>

RMN dans CDCl<sub>3</sub> sur 300 MHz

30

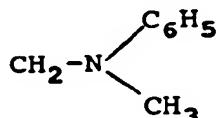
1,42 (s)	6Me
1,24 (s)	12Me
2,20 (s)	CH <sub>3</sub> -N<
3,48 (d) - 3,77 (d)	>N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
3,80 (m) - 3,95 (m)	C=O N-CH <sub>2</sub>

35



40

3,40 -



45

4,74 H<sub>2</sub>..

Stade B : 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]éthyl] imino]] érythromycine

50

On ajoute à 20°C 200 mg du produit préparé au stade précédent en solution dans 1,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène dans une suspension renfermant 286 mg d'EDAC, 0,26 mg de DMSO et 1,2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 30 minutes à la température ambiante. On refroidit à 14°C et introduit à cette température une solution renfermant 286 mg de trifluoroacétate de pyridinium et 1,3 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 30 minutes à 15°C et laisse revenir à la température ambiante. On traite avec du bicarbonate de sodium, dilue au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On obtient 350 mg du produit recherché brut que l'on purifie par chromatographie sur silice : éluant : acétate d'éthyle-méthanole (95-5). On obtient 145 mg de produit recherché :

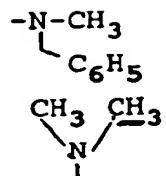
Spectre UV dans EtOH

max 258 nm  $\epsilon.= 400$   
 dans EtOH-NaOH 0,1N  
 max 292 nm  $\epsilon.= 20100$   
 Présence  $\beta$  ceto ester

5 RMN

2,17 (s)

10



2,25 (s)

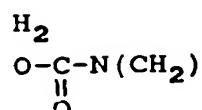
15

3,48 (d) - 3,70 (d) N-CH<sub>2</sub>-Φ

20

3,80

3,87



4,74 (dd)

H<sub>2</sub>,  
 aromatiques

7,17 à 7,30

25

Stade C : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl [[2-[méthyl(phénylméthyl) amino] éthyl] imino] érythromycine

30

On maintient sous agitation pendant une nuit à la température ambiante 106 mg du produit préparé au stade précédent et 6 cm<sup>3</sup> de méthanol. On maintient le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante. On évapore le méthanol. On obtient 106 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine (95-5) on obtient 55 mg du produit recherché.

Analyse pour C<sub>41</sub>H<sub>65</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> = 759-99

RMN :

35

1,34 (s)

12 Me

1,48 (s)

6 Me

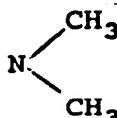
2,18 (s)



40

45

2,27 (s)



3,00 à 3,24

H<sub>2</sub>, et H<sub>4</sub>

3,57 (s)

H<sub>11</sub>

4,23 (d) et 4,28 (d)

H<sub>1</sub>, et H<sub>5</sub>2,48 H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub> et CH<sub>2</sub>Φ

55

Préparation du produit de départ de l'exemple 11

11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl [[2-[méthyl(phénylméthyl) amino] éthyl] imino] érythromycine

Stade A : 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[(phényleméthyl) amino] éthyl] imino]] érythromycine

On introduit 1,1 g de 2'-acétate-12-(1H-imidazole-1-carboxylate)-4''-(phényleméthyl carbonate) de 10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-méthyl-érythromycine, dans un mélange de 2,7 cm<sup>3</sup> de cyanure de méthyle et 0,27 cm<sup>3</sup> d'eau. On introduit 1,8 cm<sup>3</sup> de N-benzyléthylènediamine. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à 50°C pendant 5 heures. On dilue au chlorure de méthylène et refroidit au bain de glace. On ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,5 M de phosphate monosodique. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On obtient 1,6 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice éluant acétate d'éthyle-méthanol (98-2). On obtient 800 mg de produit recherché.

Analyses physiques

Spectre infra-rouge

C=O 1739 cm<sup>-1</sup>

1710 cm<sup>-1</sup>

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 1494 cm<sup>-1</sup>

Spectre de masse

Pic moléculaire = 1082 = MH<sup>+</sup>

Spectre RMN

Dans CDCl<sub>3</sub> sur 300 MHz

3,07 (q) H<sub>10</sub>

3,34 (s) 3''OMe

3,61 (s) H<sub>11</sub>

3,83 (m) CH<sub>2</sub>N-C=O et N-CH<sub>2</sub>Ph

7,14 à 7,35 aromatiques N-CH<sub>2</sub>Ph

25

Stade B : 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phényleméthyl) amino] éthyl] imino]] érythromycine

On ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution d'aldehyde formique à 37 % et de l'acide formique dans une solution renfermant 13 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,60 g du produit préparé au stade précédent. On agite le mélange réactionnel sous agitation pendant 4 heures à la température ambiante puis à 70°C pendant 7 heures. On dilue au chlorure de méthylène, ajoute de l'eau et neutralise avec du bicarbonate de sodium. On décante, lave, sèche et évapore à sec. On chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On obtient 480 mg de produit recherché.

35 Analyses

Spectre IR :

C=O 1737 cm<sup>-1</sup>

1708 cm<sup>-1</sup>

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 1494 cm<sup>-1</sup>

40 SM :

MH<sup>+</sup> = 1096,9<sup>+</sup>

Spectre RMN :

1,12 (s) 12 Me

1,40 (s) 6 Me

45 2,19 CH<sub>3</sub>-N <

2,96 (s) 6.0 Me

3,62 (sl) H<sub>11</sub>

4,30 (m) H<sub>5</sub>-ax

4,73 (dd) H<sub>2</sub>-ax

50 7,15 à 7,39 aromatiques

2,87 H<sub>2</sub>

EXEMPLE 12 : 9-[O-(2-bromoéthyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

55

A 1,18 g de produit obtenu à l'exemple 3 dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 880 mg puis 440 mg d'hydrobromure de 2-bromoéthoxyamine après 24 heures d'agitation, à température ambiante en maintenant le pH = 3. On agite 18 heures supplémentaires et ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'eau, essore les cristaux, les lave à l'eau, les sèche

à 60°C et obtient 1,2 g de (9R) 9-déoxy 12-déoxy 3-dé (2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha L-ribo hexopyranosyl) oxy] 9,12-époxy 9-méthoxy érythromycine (F = 188-190°C) dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau et ajoute de l'ammoniaque concentré jusqu'à pH = 11-12. On extrait à l'acétate d'éthyle, concentre sous pression réduite et obtient 1,0 g de produit attendu. F = 150-152°C.

5 Spectre RMN (ppm) CDCl<sub>3</sub> :

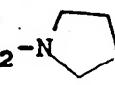
0,86 (t)	CH <sub>3</sub> éthyle
1,23 (s)	12-Me
1,40 (s)	6-Me
2,26 (s)	N(Me) <sub>2</sub>
10 2,45 (m)	H <sub>3</sub>
2,60 (p)	H <sub>10</sub>
2,76 (s)	6-OMe
3,13 (m)	H <sub>4</sub>
3,18 (dd)	H <sub>2</sub>
15 3,52 (m)	CH <sub>2</sub> Br
3,55 (m)	H' <sub>5</sub>
3,70 (m)	H <sub>8</sub> isom. E
3,86 (q)	H <sub>2</sub>
3,90 (d)	H <sub>11</sub>
20 4,18 à 4,35	H' <sub>1</sub> , H <sub>5</sub> et NOCH <sub>2</sub> + 1H mobile
5,17 (dd)	H <sub>13</sub>
25 3,26 (s) 3,45	H mobiles.

**EXEMPLE 13 : (E) 9-O-[2-[2-(1-pyrrolidinyl éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-mé-**

25 **thyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

On agite 0,3 g du produit obtenu à l'exemple 12 et 3 cm<sup>3</sup> de N-aminoéthyl pyrrolidine pendant 72 heures à température ambiante, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol et agite 24 heures supplémentaires, évapore sous pression réduite, chromatographie l'extrait sec (0,35 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-méthanol-triéthylamine 90-8-2) et recueille 0,204 g du produit recherché.

30 Spectre RMN (ppm) 300 MHz CDCl<sub>3</sub> :

35	0,86	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
	0,98	8-CH <sub>3</sub>
	1,22	12-CH <sub>3</sub>
40	1,38	6-CH <sub>3</sub>
	1,75-2,49	Les CH <sub>2</sub> du pyrrolidinyl
	2,26	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	2,4 à 2,6	HN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 
45	2,74	
	2,8 à 3	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	4,0 à 4,2	
50	3,19	H' <sub>2</sub>
	3,86	H <sub>2</sub>
	5,17	H <sub>13</sub>

55 En opérant comme à l'exemple 12 à partir du produit obtenu à l'exemple 3 et du dérivé d'hydroxylamine approprié sous forme de chlorhydrate, on a préparé les produits des exemples suivants :

**EXEMPLE 14 : (E) 9-O-[(2-pyridinyl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 167-169°C.

5

**EXEMPLE 15 : (E) 9-O-[(3,5-diméthyl 4-isoxazolyl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 222-224°C.

10

**EXEMPLE 16 : (E) 9-O-[(4-nitrophényl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,40 (C<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MEOH-9-1)

15

**EXEMPLE 17 : (E) 9-oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 268-270°C.

20

En opérant comme à l'exemple 13 à partir du dérivé bromé obtenu à l'exemple 12 et des réactifs aminés appropriés, on a préparé les produits des exemples suivants :

**EXEMPLE 18 : 9-O-[2-(diéthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

25

F = 158-160°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 2,5 (C = 0,5% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 19 : 9-O-[2-(1-pyrrolidinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

30

F = 210-212°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 8,5 (C = 0,85% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 20 : 9-O-[2-(1-azétidinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

35

Rf = 0,37 (AcOEt-MEOH-TEA 90-5-5)

**EXEMPLE 21 : 9-O-[2-(4-morpholiny) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

40

F = 198-200°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 5 à + 8 (C = 0,85% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 22 : 9-O-[2-(1-pipéridinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

45

F = 194-196°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 10° (C = 0,6% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 23 : (E) 9-O-[2-(propylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

50

Rf = 0,34 (AcOEt-TEA 95-5)

**EXEMPLE 24 : (E) 9-O-[2-[(2-diméthylamino) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

55

Rf = 0,17 (AcOEt-MEOH-TEA 80-10-10)

**EXEMPLE 25 : (E) 9-O-[2-(4-méthyl 1-pipérazinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 160-162°C.  $[\alpha]_D = -3^\circ$  (C = 0,4% MEOH)

**EXEMPLE 26 : (E) 9-O-[2-[(3-diméthylamino) propyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

$[\alpha]_D = +6^\circ$  (C = 1% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 27 : (E) 9-O-[2-[(2-(1-pipéridinyl) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

$[\alpha]_D = +4^\circ$  (C = 0,7% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 28 : (E) 9-O-[2-[(1-méthyléthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 188-190°C.  $[\alpha]_D = +7^\circ$  (C = 1% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 29 : (E) 9-O-[2-(hexahydro 1H-azépin-1-yl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 206-208°C.  $[\alpha]_D = +1,2^\circ$  (C = 0,85% MEOH)

**EXEMPLE 30 : (E) 9-O-(2-aminoéthyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 190-192°C.

**EXEMPLE 31 : (E) 9-O-[2-[(2-propynyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 152-154°C.

**EXEMPLE 32 : 9-O-[2-[(phénylméthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 200 puis 222-224°C.  $[\alpha]_D = +2^\circ$  (C = 1% MEOH)

**EXEMPLE 33 : (E) 9-O-[2-[méthyl (phénylméthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

F = 130-135°C.  $[\alpha]_D = +15^\circ$  (C = 0,9% MEOH)

**EXEMPLE 34 : (E) 9-O-[2-[(3-diéthylamino) propyl] méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MEOH-NH<sub>4</sub>OH 90-10-1)

**EXEMPLE 35 : (3S) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

On chauffe au reflux pendant 4 heures une solution de 0,59 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 3 et 0,27 g de chlorhydrate de N,N-diméthylaminoéthoxyamine dans 12 cm<sup>3</sup> de méthanol. On reprend avec de l'éthanol aqueux et amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque, décante, lave, sèche, filtre et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (0,76 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5) et recueille 158 mg de produit attendu cristallisé dans l'hexane. F = 156°C.

Spectre RMN 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>) :

0,87 (t)	CH <sub>3</sub> éthyle
1,33-1,41 (s)	6 et 12 méthyle
2,72 (d,q)	H <sub>2</sub>
5 3,48 (d,J=10,5Hz)	H <sub>3</sub>
~ 3,72 (d,J=1,5Hz)	H <sub>5</sub>
4,32 (d,d)	H <sub>13</sub>
1,84 (d,J=1Hz)	10 méthyle
5,77	H <sub>11</sub>
10 4,21	OCH <sub>2</sub>
2,66	CH <sub>2</sub> N
4,39 (d)	H' <sub>1</sub>
3,25 (dd)	H' <sub>2</sub>
2,48 (m)	H' <sub>3</sub>

15

**EXEMPLE 36 : (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

20 **Stade A : Acétate de (3S) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl érythromycine.**

25 On agite 24 heures à température ambiante 228 mg du produit obtenu à l'exemple 35, 96 mg de carbonate de potassium et 0,05 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans 4 cm<sup>3</sup> d'acétone. On ajoute encore 19 mg de carbonate de potassium et 0,010 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et agite 4 heures. On verse le mélange réactionnel sur de la glace et amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque. On extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 250 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5) et recueille 175 mg du produit recherché.

Spectre RMN 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

0,86 (t)	15 méthyle
30 0,90 (d)	6 méthyle
1,25-1,40	6 et 12 méthyle
1,83 (d,J=1Hz)	10 CH <sub>3</sub>
2,06 (s)	OAC
2,73	H <sub>2</sub>
35 3,41 (d,J=10Hz)	H <sub>3</sub>
4,91 (dd)	H <sub>13</sub>
5,74 (d,J=1Hz)	H <sub>11</sub>
4,18 (t)	OCH <sub>2</sub> N
2,66	CH <sub>2</sub> N
40 4,60 (d)	H' <sub>1</sub>
4,77 (dd)	H' <sub>2</sub>

Stade B : (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

45

A une solution de 240 microlitres de diméthylsulfoxyde et 240 mg de 1-éthyl 3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute 160 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite 30 minutes à température ambiante, refroidit à 15°C et en maintenant la température, on ajoute 260 mg de trifluoroacétate de pyridinium en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite encore 1 heure à 15°C, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque, extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, filtre, évapore à sec sous pression réduite, reprend avec 10 cm<sup>3</sup> de méthanol, agite 16 heures et évapore à sec sous pression réduite. L'extrait sec 0,3 g est chromatographié sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5). On recueille 62 mg de produit recherché.

55 Spectre RMN 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

0,86 (t)	15 CH <sub>3</sub>
1,77 et 1,85	10 CH <sub>3</sub>
3,89	H <sub>2</sub>

4,91 (dd)	H <sub>13</sub>
5,66 et 5,76	H <sub>11</sub>
4,10 à 4,30	OCH <sub>2</sub>
2,65	CH <sub>2</sub> N
5 3,20 (dd)	H' <sub>2</sub>
2,26 et 2,27-2,30	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

**EXEMPLE 37 : (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [[2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

10 a) On chauffe à 65°C pendant 6 heures une solution de 0,6 g du produit obtenu à l'exemple 3 et 0,86 g de produit obtenu à la préparation ci-dessous dans 12 cm<sup>3</sup> de méthanol. On évapore le solvant, reprend le résidu avec 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau et amène à pH = 8 avec de l'ammoniaque. On décante, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 98-2), on obtient 550 mg du composé benzyloxycarbonyl intermédiaire.

15 b) hydrogénolyse

20 On agite 12 heures à température ambiante une solution de 250 mg du produit obtenu ci-dessus dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol avec 100 mg de palladium sur charbon actif et sous pression de 1,5 bar d'hydrogène. On filtre, lave avec du méthanol et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (200 mg) sur silice (éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 92-8-0,5) et obtient 160 mg du produit recherché.

Spectre RNM 300 MHz (CDCl <sub>3</sub> )	
25 0,86 (t)	CH <sub>3</sub> éthyle
1,39 (s,d)	6 CH <sub>3</sub>
2,26 (s)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2,58	H <sub>10</sub>
2,67-3,16	-CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -
30 3,58	H' <sub>5</sub>
3,70	H <sub>8</sub>
3,87	H <sub>3</sub>

35 **Préparation de l'exemple 37 : Chlorhydrate de O-[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] hydroxylamine.**

Stade A : 1-benzyloxycarbonyl 3-hydroxypipéridine.

40 A une solution de 5 g de 3-hydroxypipéridine dans 50 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 8,2 g de carbonate de potassium et, goutte à goutte à 0°C, 7,7 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de benzyle en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane. On agite 2 heures à température ambiante et rajoute 5 g de carbonate de potassium, 20 cm<sup>3</sup> d'eau et 3 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de benzyle en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, agite 1 heure à température ambiante, concentre sous pression réduite, reprend avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait à l'éther, sèche et concentre sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 1-1), on obtient 10,8 g de produit recherché.

45 Spectre IR CHCl<sub>3</sub>

OH	3612 cm <sup>-1</sup>
C=O	1693 cm <sup>-1</sup>
aromatiques	1498 cm <sup>-1</sup>

50 Stade B : N-[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] oxy] phthalimide.

55 A une solution de 10,8 g du produit obtenu au stade A, 8,24 g de N-hydroxyphthalimide et 13,25 g de triphénylphosphine dans 225 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute à 25°C en 30 minutes 10,05 g de diéthylazodicarboxylate. On agite 4 heures puis évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 1-1) et obtient 13 g du produit attendu sous forme de 2 diastéréoisomères.

Spectre IR CHCl<sub>3</sub>

CO phthalimide 1790, 1732  $\text{cm}^{-1}$   
 CO carbobenzoyloxy 1693  $\text{cm}^{-1}$

Stade C : Chlorhydrate de O-[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] hydroxylamine.

5

On agite 1 heure à 60°C une solution de 11,9 g du produit obtenu au stade B et 1,46  $\text{cm}^3$  d'hydrate d'hydrazine dans 60  $\text{cm}^3$  d'éthanol. On filtre l'insoluble, lave à l'éther et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 4-6) et obtient 6 g du produit attendu sous forme de base.

10

**Préparation du chlorhydrate.**

On dissout le produit obtenu ci-dessus dans un mélange éther-méthanol et traite la solution avec de l'éther chlorhydrique. On essore, lave à l'éther et sèche. On obtient 6,32 g du chlorhydrate attendu.

15

Spectre IR  $\text{CHCl}_3$

ONH<sub>2</sub> 3330, 1586  $\text{cm}^{-1}$

CO 1688  $\text{cm}^{-1}$

phényle 1498  $\text{cm}^{-1}$

Spectre RMN 250 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

20

1,42-1,74 H<sub>4</sub>-H<sub>5</sub>

3,10-4,9 H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>

5,13 CH<sub>2</sub>-Bz

5,23 NH<sub>2</sub>

7,36 benzyle

25

**EXEMPLE 38 : 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexo-pyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

30

Stade A : 9-O-[2-(bromo) éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

On opère comme à l'exemple 12 en faisant réagir le réactif bromé sur le 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine préparé à l'exemple 3, Stade A. On obtient le produit attendu.

35

Stade B : 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

40

On agite pendant 20 heures à température ambiante 0,72 mg de produit obtenu au stade A dans 3  $\text{cm}^3$  de 2-méthoxyéthylamine. On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine-méthanol 9-0,5-0,5) et obtient 730 mg de produit attendu que l'on cristallise dans l'éther.

45

Stade C : 2'-O-(phényleméthylcarbonate) de 9-O-[2-[(benzyloxycarbonyl) (2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

50

On ajoute goutte à goutte 0,44  $\text{cm}^3$  de chloroformate de benzyle dissous dans 5  $\text{cm}^3$  de dioxane au mélange comprenant 620 mg de produit obtenu au stade B et 490 mg de carbonate de potassium dans 10  $\text{cm}^3$  de dioxane. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 0,4  $\text{cm}^3$  du chloroformate et 500 mg de carbonate de potassium supplémentaire et agite à température ambiante pendant 20 heures. On ajoute 3  $\text{cm}^3$  d'eau, agite 30 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle), on obtient 616 mg de produit attendu. Rf = 0,27.

55

Stade D : 2'-O-(phényleméthylcarbonate) de 9-O-[2-[(benzyloxycarbonyl) (2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On ajoute 724 mg de 1-éthyl 3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) à 0,670  $\text{cm}^3$  de diméthylsul-

5 foxyde dans 4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 616 mg du produit obtenu au stade C en solution dans 4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis agite 15 minutes en maintenant la température à 16°C environ. On ajoute goutte à goutte 724 mg de trifluoroacétate de pyridinium dissous dans 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Après 3 heures d'agitation, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 10 cm<sup>3</sup> d'eau, alcalinise à pH = 8 à l'aide d'ammoniaque, décante, lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle), on obtient 369 mg de produit attendu. Rf = 0,28.

10 **Stade E** : 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

15 On hydrogène (1,5 bar) 369 mg de produit obtenu au stade D dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol en présence de 100 mg de palladium à 9,5% sur charbon actif. On agite le milieu réactionnel pendant 20 heures, filtre, lave au méthanol, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice. On obtient 200 mg de produit attendu. Rf = 0,23.

20 **EXEMPLE 39 : (E) 9-O-[2-[(3-diéthylamino) propyl] méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

25 On ajoute 7,5 µl d'acide formique et 14,8 µl d'aldéhyde formique à 100 mg de (E) 9-O-[2-[(3-diéthylamino) propyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exemple 34 en solution dans 6 cm<sup>3</sup> de chloroforme. On agite 1 heure à température ambiante puis chauffe au reflux pendant 3 heures. On laisse revenir à température ambiante, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, alcalinise le milieu réactionnel jusqu'à pH = 9 à l'aide de soude, extrait au chlorure de méthylène aqueux, sèche la phase organique et élimine le solvant sous pression réduite. On recueille 96 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5). On reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, filtre et évapore le solvant. On obtient 69 mg de produit attendu.

20 Spectre RMN (ppm)  
30 1,02 (t) 2,52 (q) les NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
de 2,35 à 2,75 les NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (6H)

En opérant comme à l'exemple 39, on a préparé les produits des exemples 40 à 43 en utilisant au départ, respectivement les produits obtenus aux exemples 23, 24, 26, 13.

35 **EXEMPLE 40 : (E) 9-O-[2-(méthylpropylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,39 (AcOEt-TEA 96-4)

40 **EXEMPLE 41 : (E) 9-O-[2-[(2-diméthylamino) éthyl] méthylamino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,25 (Ether iso-MEOH-TEA 80-10-10)

45 **EXEMPLE 42 : (E) 9-O-[2-[(3-diméthylamino) propyl] méthylamino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-di-déoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MEOH-TEA 94-3-3)

50 **EXEMPLE 43 : (E) 9-O-[2-[(2-(1-pyrrolidinyl) éthyl] méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,2 (AcOEt-MEOH-TEA 92-5-3)

55 **EXEMPLE 44 : 9-O-((2-méthoxyéthoxy)méthyl)oxime de 3-déoxy-2,3 didéhydro-3-O-dé(2,6didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-érythromycine**

[alpha]<sub>D</sub> = -32° (C = 1% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 45: 9-O-((2-méthyl-1-thiazolyl)méthyl)oxime de -3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

M.P. = 116-118°C

5

**EXEMPLE 46 : 9-O-((2-méthoxyéthoxy)méthyl)oxime de-3-O-dé-(2,6-didéoxy-3-C-méthylalpha-L-ribohéxopyranosyl)-3-O-phényl-aminocarbonyl)-érythromycine**

[alpha]<sub>D</sub> : -18,5° (C = 1% CHCl<sub>3</sub>)

10

**EXEMPLE 47 : 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

15

**EXEMPLE 48 : (E)9-O-(2-((tétrahydro-2-furanyl)méthyl)éthyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

M.P. = 129-131°C

20

**EXEMPLE 49 : (E)9-O-(2-((2-propényl)amino)de-3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

M.P. = 174-176°C

25

**EXEMPLE 50 : (Z)9-oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

M.P. = 228-230°C

30

**EXEMPLE 51 : (2R)(E)-(2-amino-3-méthoxy-3-oxo-propyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

Rf : 0,33 (ETIso-MeOH-TEA 85/10/5)

35

**EXEMPLE 52 : (E)9-O-(2-((3-1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)-éthyl) oxime de-3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

Rf : 0,4 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 90/10/1)

40

**EXEMPLE 53 : (E)9-O-((2-pipéridinyl)méthyl)oxime de-3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

Rf : 0,5 (AcOEt-MeOH- TEA 10/5/5)

45

**EXEMPLE 54 : (E)9-O-((3-pipéridinyl)oxime de-3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

Isomère A

Rf : 0,35 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,5)

50

**EXEMPLE 55 : (E)9-O-((3-pipéridinyl)oxime de-3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

Isomère B

Rf : 0,32 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,5)

55

**EXEMPLE 56 : (E)9-O-(2-(méthyl(2-propényl)amino)éthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

M.P. = 164-166°C

5

**EXEMPLE 57 : (E)9-O-(2-(méthylamino)éthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy- 3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

M.P. = 163-165°C

10

**EXEMPLE 58 : (E)9-O-(3-(1-(diphénylméthyl)azétidinyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy- 3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

Rf : 0,2 (AcOEt-TEA 98/2)

15

**EXEMPLE 59 : (E)9-O-((1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

Rf : 0,38 (ACOEt-TEA 95/5 )

20

**EXEMPLE 60 : (E)9-O-((1-azabicyclo (2.2.2)octan-3-yl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine**

(dioxalate)

25

M.P. = 182-184°C

Comme exemples des produits de formule (I), on peut citer les produits suivants, correspondant aux produits des exemples précédents, dans lesquels X et X' ont la signification suivante :

30

35

40

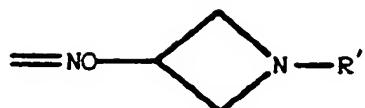
45

50

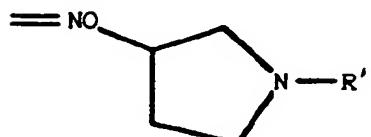
55

$\equiv \text{NOH}$ 

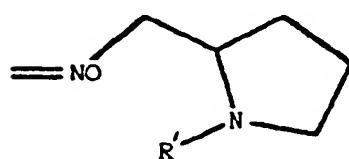
5

 $R' = \text{H, CH}_3$ 

10

 $R' = \text{H, CH}_3$ 

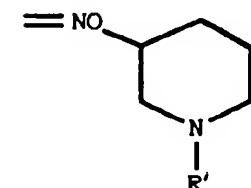
15

 $R' = \text{H, CH}_3$ 

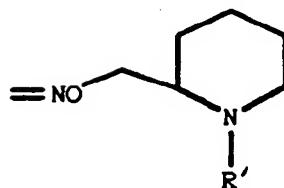
20



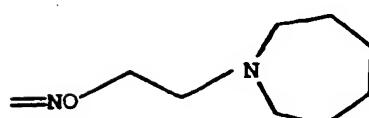
25

 $R' = \text{H, CH}_3$ 

30

 $R' = \text{H, CH}_3$ 

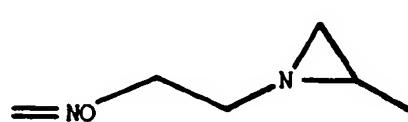
35



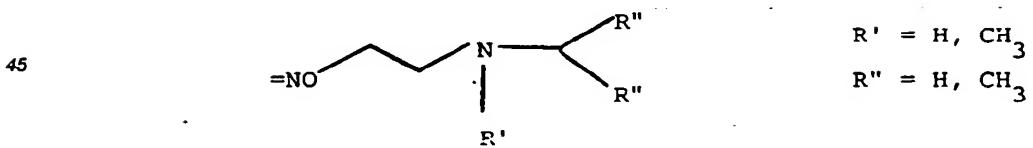
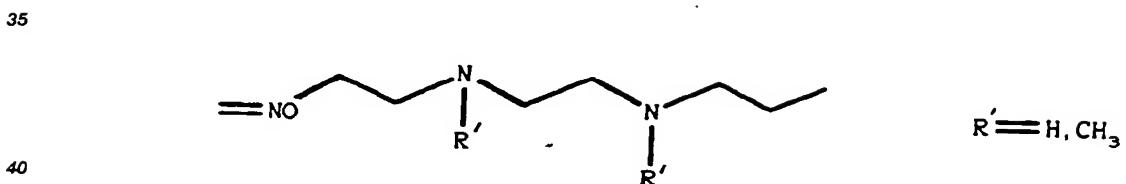
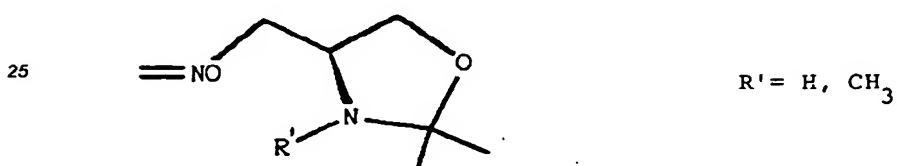
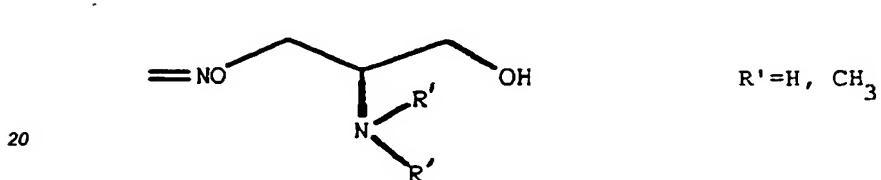
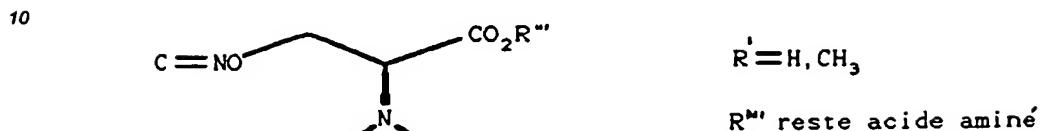
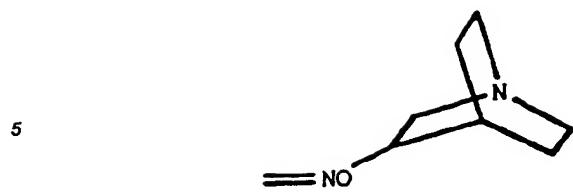
40



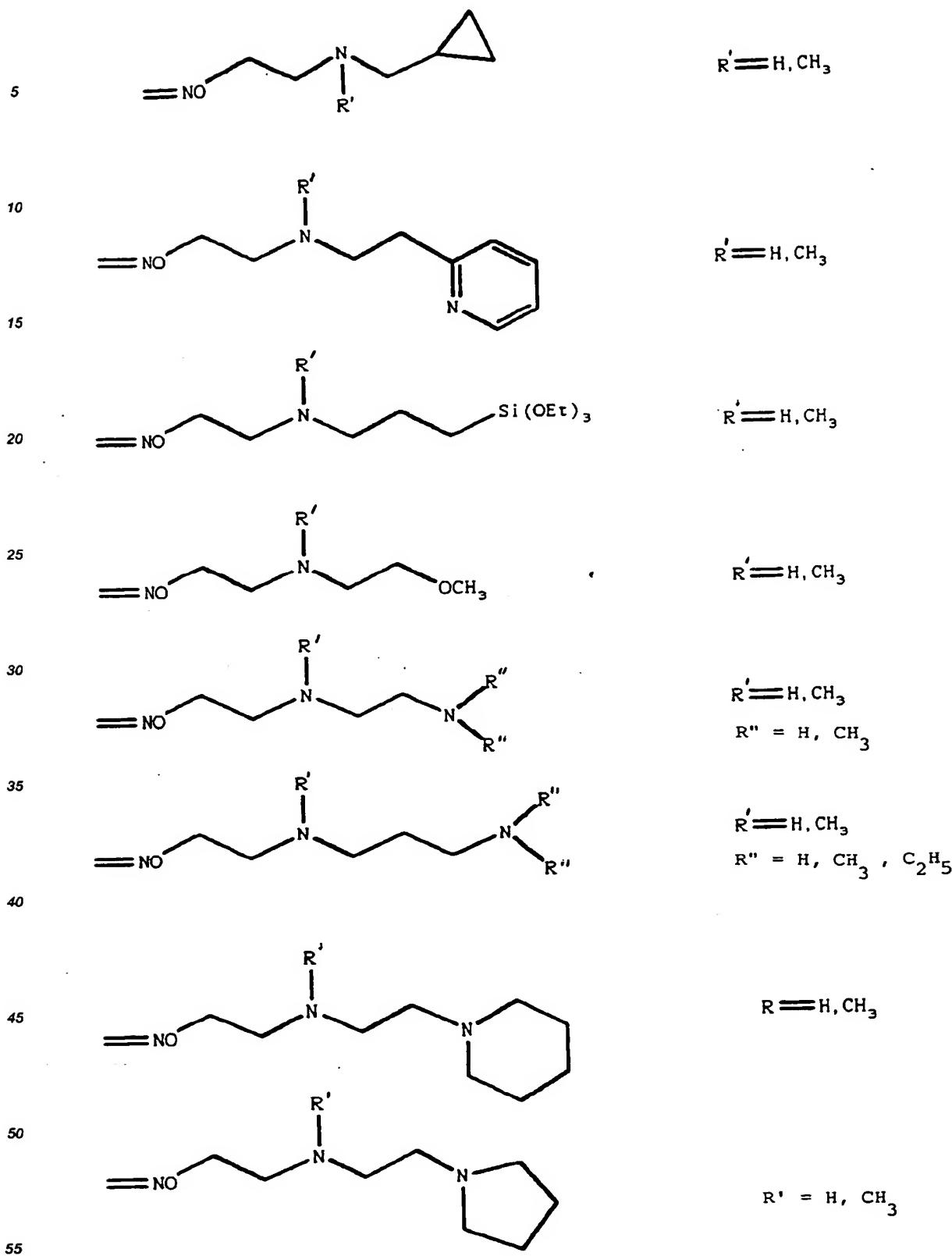
50

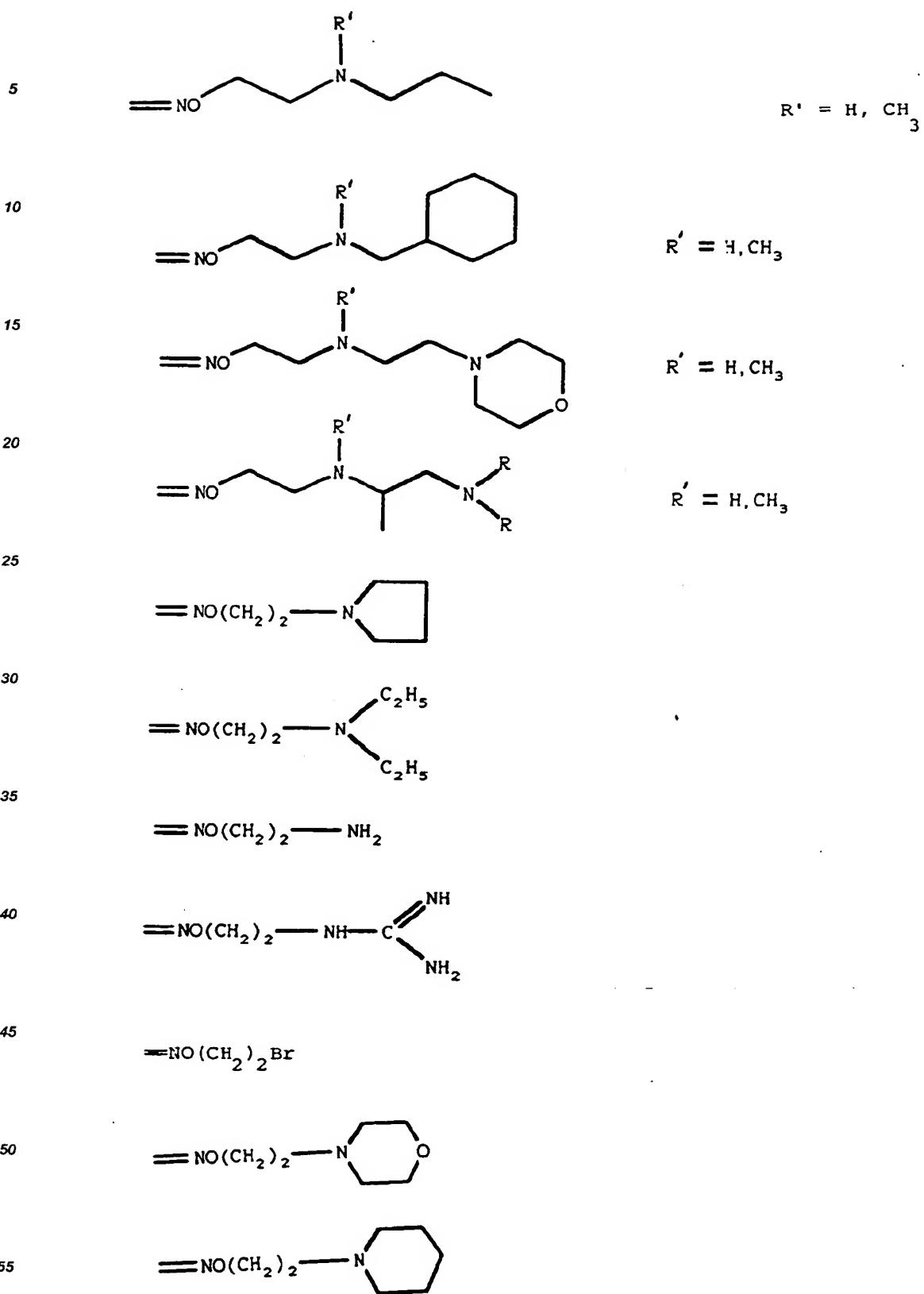


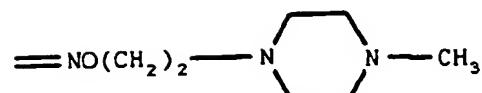
55



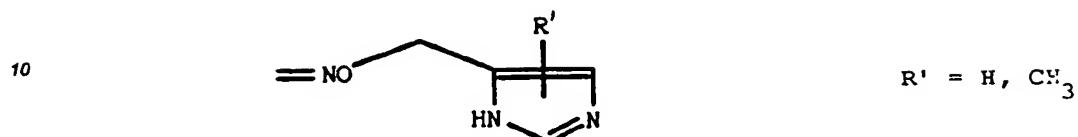
55



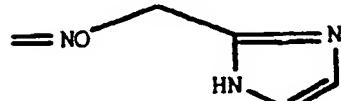




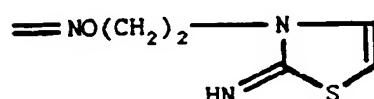
5



15



30



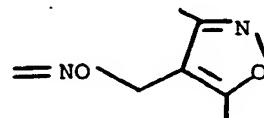
25



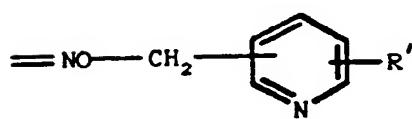
30



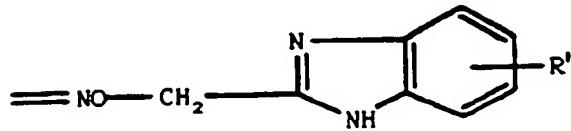
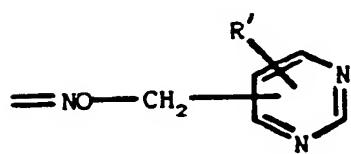
35



40



45



55

EXEMPLES de compositions pharmacologiques

On a préparé des composés renfermant :

5	Produit de l'exemple 1 .....	150 mg
	Excipient q.s.p. .....	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium.		
10	Produit de l'exemple 7 .....	150 mg
15	Excipient q.s.p. .....	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium.		
20	Produit de l'exemple 10 .....	150 mg
	Excipient q.s.p. .....	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium.		
25		

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION.A) Activité *in vitro*.

30 Méthode des dilutions en milieu liquide.

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne.

35 Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm<sup>3</sup>.

Les résultats suivants ont été obtenus :

40 1) Produit de l'exemple 1 - Lecture après : 24 h.

45	Staphylococcus aureus 011UC4	0,08
	Staphylococcus aureus 011HT17	0,08
	Staphylococcus aureus 011G025I	1,2
50	Streptococcus pyogènes	≤ 0,01

groupe A 02A1UC1

	<b>Streptococcus agalactiae</b>	<b>≤ 0,01</b>
	groupe B 02B1HT1	
5	<b>Streptococcus sp</b>	<b>0,02</b>
	groupe C 02C0CB3	
	<b>Streptococcus faecalis</b>	<b>0,04</b>
10	groupe D 02D2UC1	
	<b>Streptococcus faecium</b>	<b>0,04</b>
	groupe D 02D3HT1	
	<b>Streptococcus sanguis</b>	<b>≤ 0,01</b>
15	02sgGR18	
	<b>Streptococcus mitis</b>	<b>0,02</b>
	02mitCB1	
20	<b>Streptococcus mitis</b>	<b>0,3</b>
	02mitGR16	
	<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<b>0,15</b>
	032UC1	
25	<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<b>2,5</b>
	030SJ1	
	<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<b>0,15</b>
30	030SJ5	

2) Produit de l'exemple 2 - Lecture après : 24 h.

35	<b>Staphylococcus aureus</b> 011UC4	<b>0,3</b>
	<b>Staphylococcus aureus</b> 011HT17	<b>0,3</b>
	<b>Staphylococcus aureus</b> 011G025I	<b>1,25</b>
	<b>Streptococcus pyogenes</b>	<b>0,15</b>
40	groupe A 02A1UC1	
	<b>Streptococcus agalactiae</b>	<b>0,08</b>
	groupe B 02B1HT1	
45	<b>Streptococcus sp</b>	<b>0,3</b>
	groupe C 02C0CB3	
	<b>Streptococcus faecalis</b>	<b>0,6</b>
	groupe D 02D2UC1	
50	<b>Streptococcus faecium</b>	<b>0,6</b>
	groupe D 02D3HT1	
	<b>Streptococcus sp</b>	<b>0,3</b>
55	groupe G 02G0GR5	
	<b>Streptococcus sanguis</b>	<b>0,3</b>

	02sgGR18	
	<b>Streptococcus mitis</b>	<b>0,15</b>
5	02MitCB1	
	<b>Streptococcus sp</b>	<b>5,0</b>
	groupe C 02COCB1	

10 3) Produit de l'exemple 7 - Lecture après : 24 h.

	<b>Staphylococcus aureus 011UC4</b>	<b>0,15</b>
	<b>Staphylococcus aureus 011HT17</b>	<b>0,08</b>
15	<b>Staphylococcus aureus 011G025I</b>	<b>0,3</b>
	<b>Streptococcus pyogenes</b>	<b>≤ 0,02</b>
	groupe A 02A1UC1	
20	<b>Streptococcus agalactiae</b>	<b>≤ 0,02</b>
	groupe B 02B1HT1	
	<b>Streptococcus sp</b>	<b>0,04</b>
25	groupe C 02C0CB3	
	<b>Streptococcus faecalis</b>	<b>0,04</b>
	groupe D 02D2UC1	
	<b>Streptococcus faecium</b>	<b>0,04</b>
30	groupe D 02D3HT1	
	<b>Streptococcus sanguis</b>	<b>2,5</b>
	02sgGR18	
35	<b>Streptococcus mitis</b>	<b>≤ 0,02</b>
	02mitCB1	
	<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<b>≤ 0,02</b>
	032UC1	
40	<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<b>0,3</b>
	030SJ5	

4) Produit de l'exemple 10 - Lecture après : 24 h.

	<b>Souches bactériennes à GRAM<sup>+</sup></b>	
	<b>Staphylococcus aureus 011UC4</b>	<b>0,04</b>
50	<b>Staphylococcus aureus 011HT17</b>	<b>0,04</b>
	<b>Staphylococcus aureus 011G025I</b>	<b>0,04</b>
	<b>Staphylococcus epidermidis 012G011C</b>	<b>0,04</b>
55	<b>Streptococcus pyogenes</b>	<b>≤ 0,02</b>
	groupe A 02A1UC1	

	<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0,02
	groupe B 02B1HT1	
5	<i>Streptococcus sp</i>	≤ 0,02
	groupe C 02C0CB3	
	<i>Streptococcus faecalis</i>	≤ 0,02
10	groupe D 02D2UC1	
	<i>Streptococcus faecium</i>	≤ 0,02
	groupe D 02D3HT1	
	<i>Streptococcus sp</i>	≤ 0,02
15	groupe G 02G0GR5	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	0,3
	02sgGR18	
20	<i>Streptococcus mitis</i>	≤ 0,02
	02mitCB1	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,3
	groupe B 02B1SJ1	
25	<i>Streptococcus sp</i>	0,15
	groupe C 02C0CB1	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	0,08
30	02sgGR10	
	<i>Streptococcus mitis</i>	0,15
	02mitGR16	
35	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,02
	032UC1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,3
	030SJ1	
40	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,04
	030SJ5	
45	<b>Souches bactériennes à GRAM<sup>-</sup></b>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2,5
	351HT3	
50	<i>Haemophilus influenzae</i>	2,5
	351CB12	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	5
	351CA1	
55	<i>Haemophilus influenzae</i>	5
	351GR6	

5) Produit de l'exemple 13 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM <sup>+</sup>		
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011HT17	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	1,2
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012G011C	0,6
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,04
	groupe A 02A1UC1	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	< 0,02
15	groupe B 02B1HT1	
	<i>Streptococcus</i> sp	0,08
	groupe C 02C0CB3	
20	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,15
	groupe D 02D2UC1	
	<i>Streptococcus faecium</i>	0,15
25	groupe D 02D3HT1	
	<i>Streptococcus</i> sp	0,04
	groupe G 02G0GR5	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	≤ 0,02
30	02sgGR18	
	<i>Streptococcus mitis</i>	0,04
	02mitCB1	
35	<i>Streptococcus agalactiae</i>	-
	groupe B 02B1SJ1	
	<i>Streptococcus</i> sp	-
	groupe C 02C0CB1	
40	<i>Streptococcus sanguis</i>	2,5
	02sgGR10	
	<i>Streptococcus mitis</i>	-
45	02mitGR16	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
	032UC1	
50	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,6
	030SJ1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,2
	030SJ5	

6) Produit de l'exemple 36 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM <sup>+</sup>		
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	1,2
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011HT17	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	-
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012G011C	2,5
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,15
	groupe A 02A1UC1	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,04
15	groupe B 02B1HT1	
	<i>Streptococcus</i> sp	0,3
	groupe C 02C0CB3	
20	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,3
	groupe D 02D2UC1	
	<i>Streptococcus faecium</i>	0,15
	groupe D 02D3HT1	
25	<i>Streptococcus</i> sp	0,3
	groupe G 02G0GR5	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	-
30	02sgGR18	
	<i>Streptococcus mitis</i>	0,08
	02mitCB1	
35	<i>Streptococcus agalactiae</i>	-
	groupe B 02B1SJ1	
	<i>Streptococcus</i> sp	-
	groupe C 02C0CB1	
40	<i>Streptococcus sanguis</i>	-
	02sgGR10	
	<i>Streptococcus mitis</i>	-
45	02mitGR16	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,08
	032UC1	
50	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
	030SJ1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
	030SJ5	

55

7) Produit de l'exemple 37 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM <sup>+</sup>		
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,15
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011HT17	0,08
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	-
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012GO11C	0,15
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,04
	groupe A 02A1UC1	
15	<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0,02
	groupe B 02B1HT1	
	<i>Streptococcus</i> sp	0,04
	groupe C 02C0CB3	
20	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,08
	groupe D 02D2UC1	
	<i>Streptococcus faecium</i>	0,08
	groupe D 02D3HT1	
25	<i>Streptococcus</i> sp	0,04
	groupe G 02G0GR5	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	1,2
30	02sgGR18	
	<i>Streptococcus mitis</i>	0,04
	02mitCB1	
35	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,2
	groupe B 02B1SJ1	
	<i>Streptococcus</i> sp	1,2
	groupe C 02C0CB1	
40	<i>Streptococcus sanguis</i>	0,6
	02sgGR10	
	<i>Streptococcus mitis</i>	- 0,3
45	02mitGR16	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,02
	032UC1	
50	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,5
	030SJ1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,3
	030SJ5	

55

## B) Activité in vivo.

Infection expérimentale à Staphylococcus aureus

5 On a étudié l'action du produit de l'exemple 2 sur une infection expérimentale à Staphylococcus aureus de la souris.

On a infecté des lots de dix souris mâles d'un poids de 18 à 20 g par injection intraperitoneale de 0,5 cm<sup>3</sup> d'une culture de 22 heures en bouillon à pH 7 de la souche de Staphylococcus aureus n° 54 146, diluée au 1/6 par de l'eau physiologique.

10 On a administré per os au moment de l'infection et 4 heures après l'infection une quantité déterminée de produit.

Les résultats obtenus sont les suivants :

15

POSOLOGIE en mg	MORTALITE			ANIMAUX	
	J1 24 h	J2 48 h	J3 72 h	SURVIVANTS APRES 3 JOURS	
	Témoin	9			1/10
0,1	7	3			0/10
0,3	1	1	2		6/10
1	0				10/10
3	0				10/10

DP<sub>50</sub> Administration totale : 12,49 mg/kg

(Méthode de Reed et Muench).

35 Conclusion : les produits de l'invention présentent une bonne activité antibiotique in vivo.

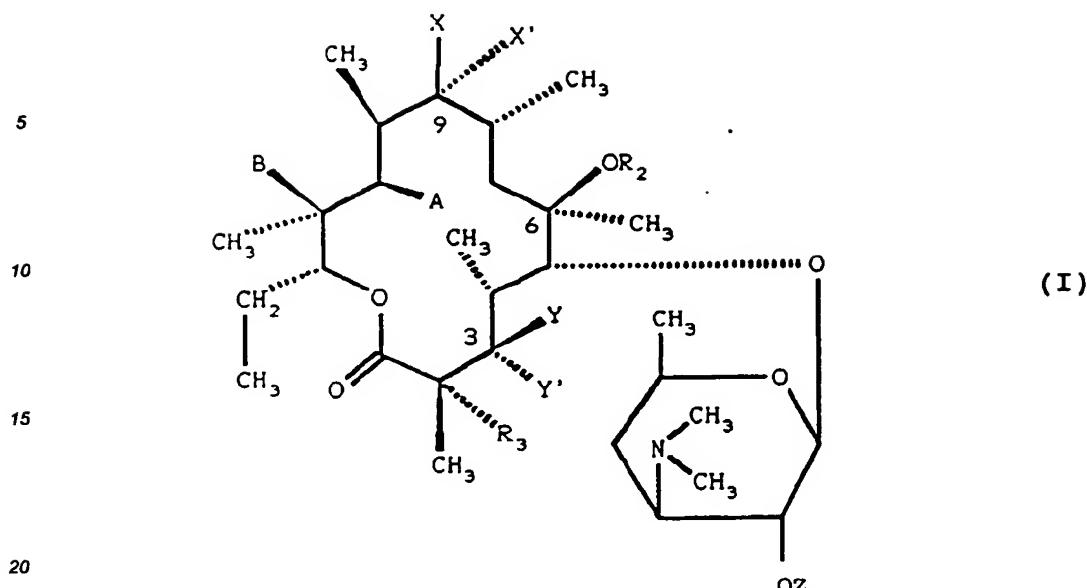
**Revendications**

40 1) Les composés de formule (I) :

45

50

55



20 dans laquelle,  
 ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR,  
 25 dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- 30 – un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- 35 . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkyloxy, alkényleoxy ou alkynyleoxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- 40 . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,
- . aryle, aralkyle,
- . aryloxy, aralkyloxy,
- . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

45 (chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényleoxy, alkynyleoxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédem-  
 50 ment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement subs-  
 titués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyoxy carbonyle, éthyoxy carbonyle)



dans lequel :

ou bien  $R'_1$  et  $R'_2$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux  $R'_1$  et  $R'_2$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkyl-

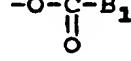
5 loxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical  $Si(alc)_3$  ou  $Si(Oalc)_3$  dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,

10 ou bien  $R'_1$  et  $R'_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromati-

que, comportant jusqu'à 12 chaînons :

- . un groupement ammonium quaternaire,
- . 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement

15 par un réactif nucléophile,

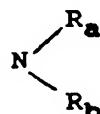


20 dans lequel  $B_1$  représente soit un radical alkyle ou alkylloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,

- . formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,

25 .  $(CH_2)_nR'$ ,  $R'$  représentant le reste d'un acide aminé, et  $n$  représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,

ou bien X représente un radical



30 –  $R_a$  et  $R_b$  identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydro-carboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

35 –  $R_a$  et  $R_b$  pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

40 –  $R_a$  et  $R_b$  pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

45 et X' représente un atome d'hydrogène,

Y et Y' identiques ou différents de X et X' ont la signification de X et X'

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $OR_4$ ,  $R_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

50 A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

ou A représente un radical  $OR'_4$ ,  $R'_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,

ou A représente un radical

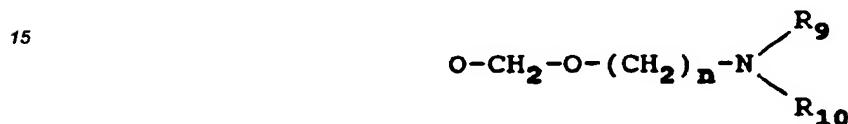


représentant un groupement  $C=O$  formant avec B un groupement carbamate,  $R'_6$  représentant un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



10  $R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et  $q$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6,  
ou A représente un radical



20  $R_9$  et  $R_{10}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et  $n$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6,  
 $R_2$  représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical  $CONH_2$  ou  $CONHCOR_{11}$  ou  $CONHSO_2R_{11}$  dans lesquels  $R_{11}$  représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,  
25  $R_3$  en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical



35 dans lequel  $R_{12}$  et  $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment,  $n$  représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical

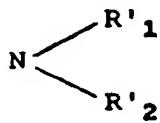


45  $R_{14}$  et  $R_{15}$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

50  $Z$  représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter  $X$  et  $X'$  ou  $Y$  et  $Y'$  peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels  $X$  et  $X'$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement  $C=NOR$ ,  $R$  conservant la même signification que dans la revendication 1.

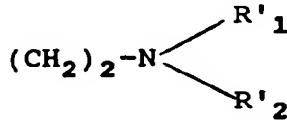
3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels  $R$  représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical



R'1 et R'2 conservant la même signification que dans la revendication 1.

4) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 3 dans lesquels le radical R est un radical

10



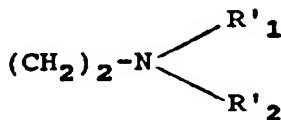
15

R'1 et R'2 représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

5) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 4 dans lesquels R représente un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

6) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 3 dans lesquels le radical R est un radical

20

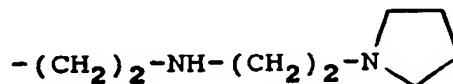


25

R'1 représentant un atome d'hydrogène et R'2 représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

7) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 6 dans lesquels R représente un radical

30



35

8) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

9) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 6 dans lesquels R représente un radical :

40



45

10) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

11) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 10 dans lesquels R représente un radical 3-pipéridinylique.

12) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O.

13) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels X et X' et Y et Y' forment ensemble un groupement C=O.

14) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 11 dans lesquels Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, R conservant sa signification précédente et notamment un radical benzyle.

15) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14 dans lesquels R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

16) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 15, dans lesquels R<sub>2</sub> représente un radical méthyle.

17) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16 dans lesquels R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène (alpha ou béta).

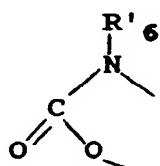
5 18) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17 dans lesquels A représente un radical OH.

19) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 18 dans lesquels B représente un radical OH.

10 20) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17, dans lesquels A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.

21) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17 dans lesquels A et B forment ensemble un radical divalent

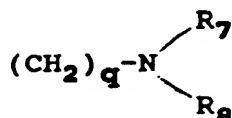
15



20

R'6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :

25



30

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

35 22) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 21 dans lesquels R'6 représente un radical arakyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

23) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 21 dans lesquels R'6 représente un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

24) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 23 dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.

40

25) Le composé de formule (I) tel que défini à la revendication 1 dont le nom suit :

- la 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

45

26) Le composé de formule (I) tels que défini à la revendication 1 dont le nom suit :

- la 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine.

50

27) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dont les noms suivent :

- la 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- la 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- le 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo-érythromycine.

55

28) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

- (E) 9-O-[2-[2-(1-pyrrolidinyl éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexo-

pyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

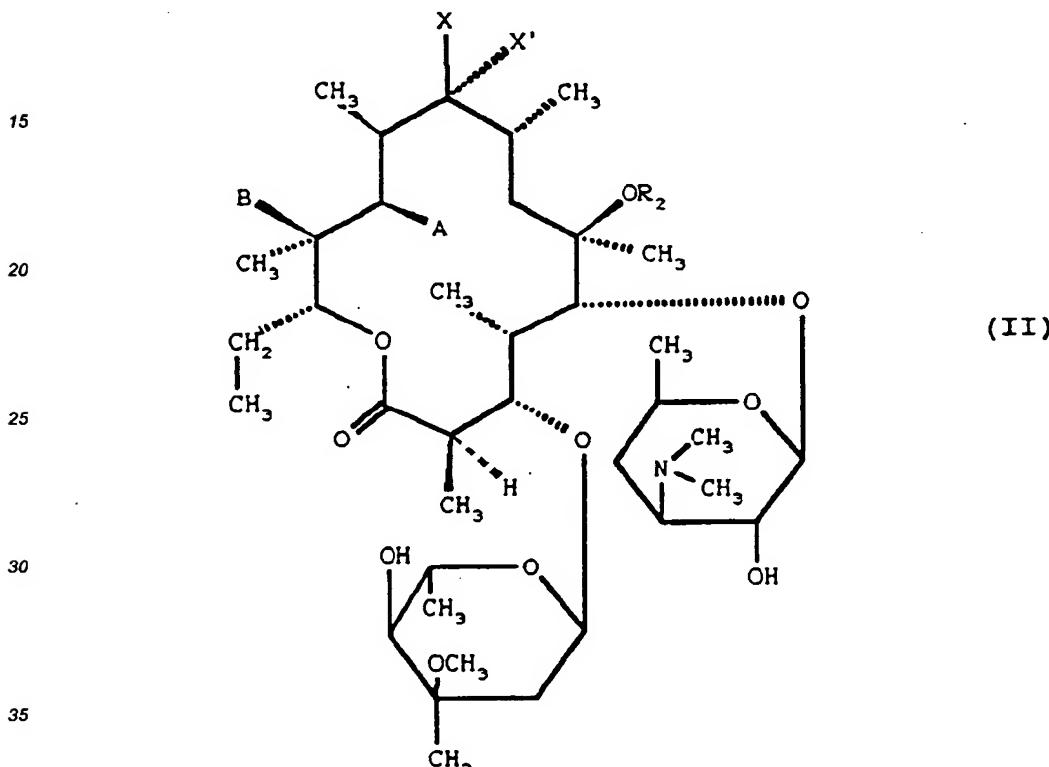
29) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 25 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

5 30) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 25 à 28, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

31) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 29 ou 30.

32) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 28, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

10

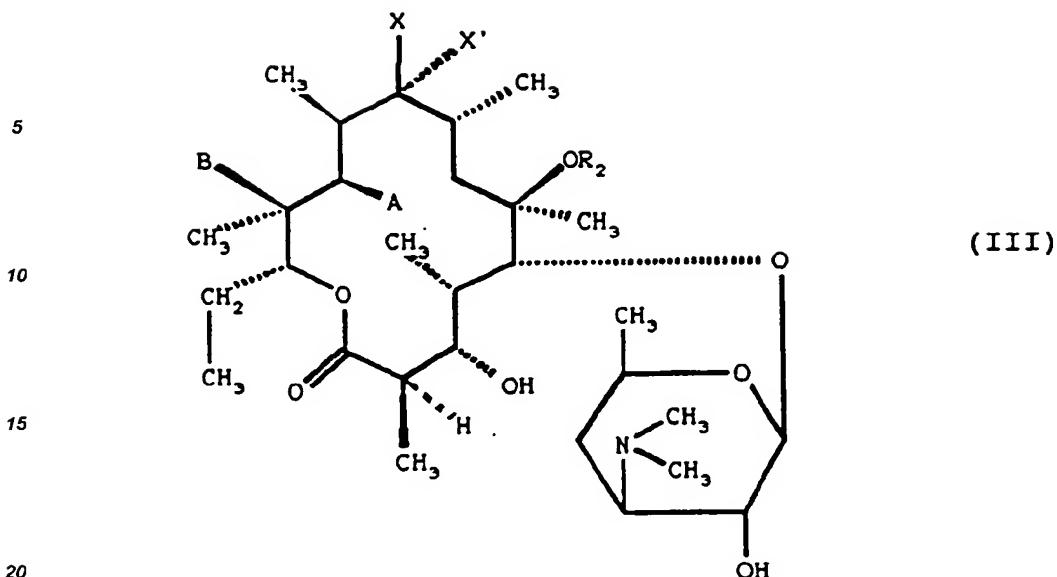


35 dans laquelle X, X', R<sub>2</sub>, B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :

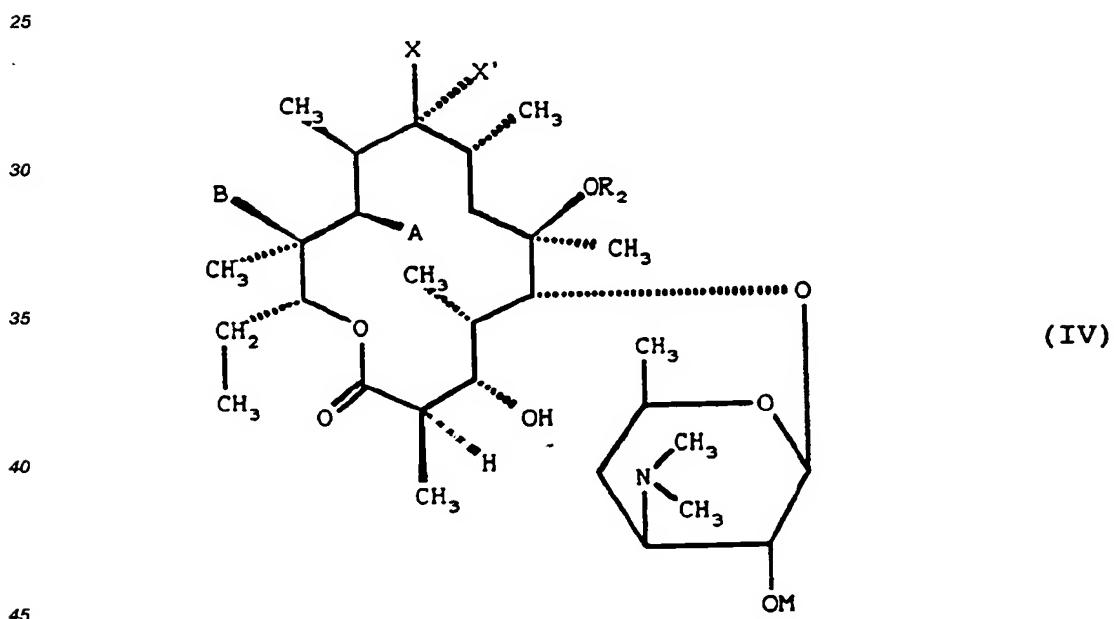
45

50

55



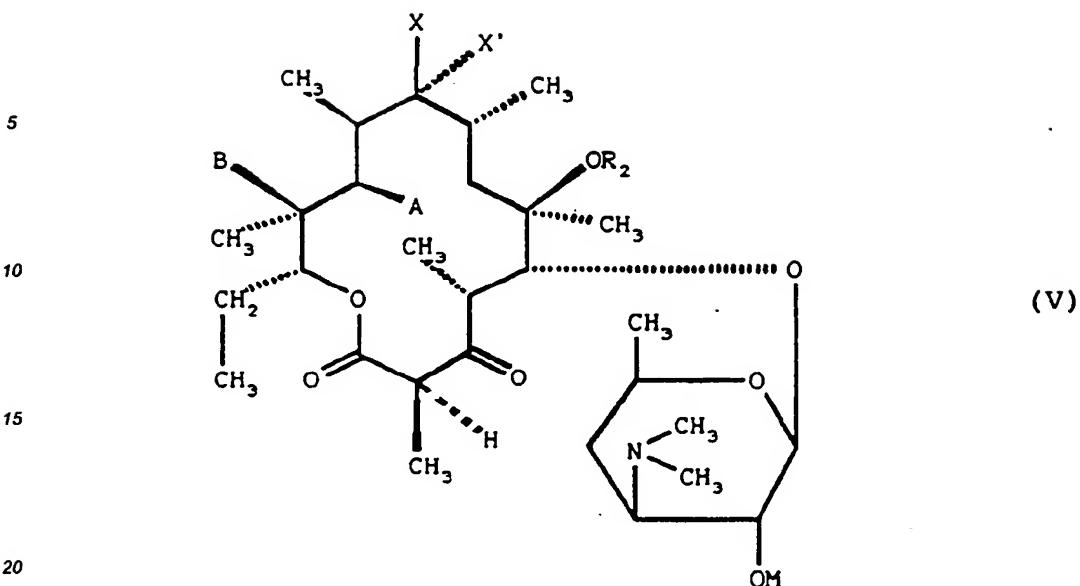
que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :



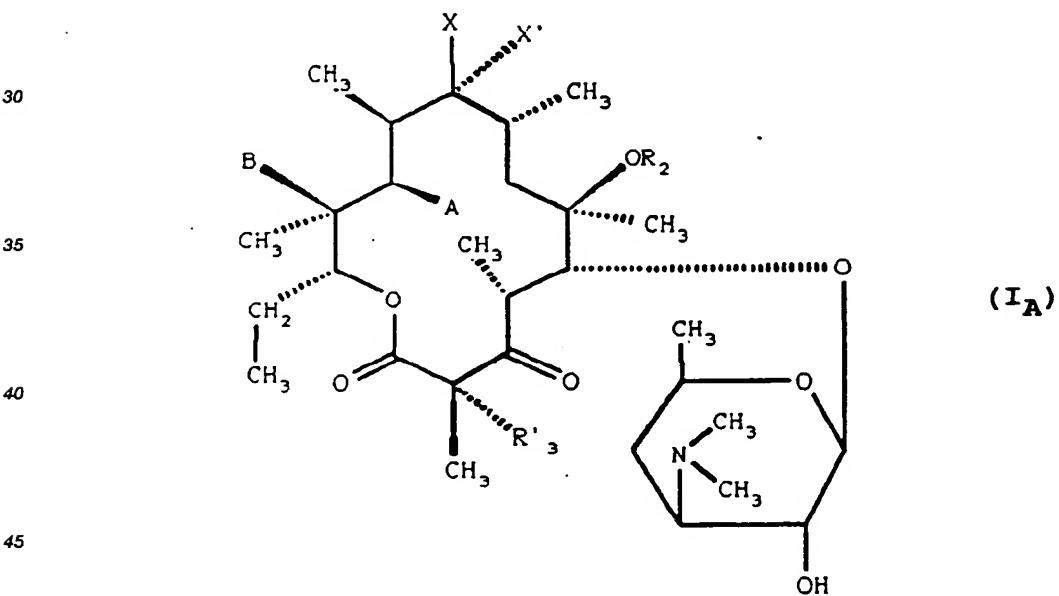
dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :

50

55



que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical  $R'_3$ ,  $R'_3$  ayant la même valeur que  $R_3$  à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>):



50 c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'oxydation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérfication de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

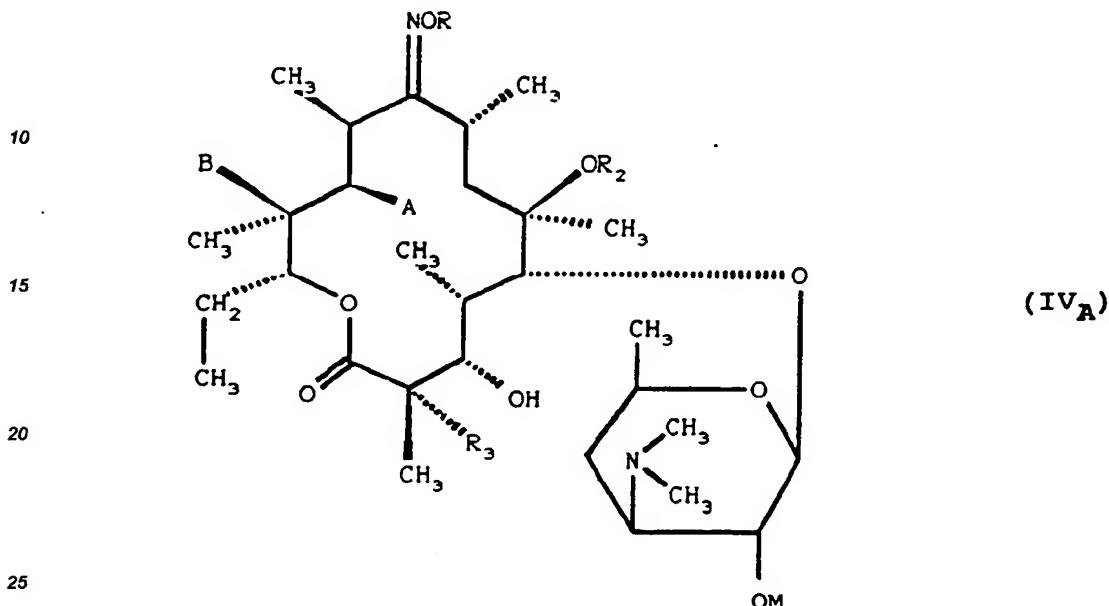
55

33) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II), (III), (IV) et (V) définis à la revendication 32.

34) Variante du procédé de la revendication 32 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X

et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV<sub>A</sub>) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH<sub>2</sub>OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV<sub>A</sub>) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :

5



A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R<sub>2</sub> et Z conservant la même signification que précédemment.

30 35) Variante du procédé selon la revendication 32, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I<sub>A</sub>) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement cétone à l'action du composé de formule NH<sub>2</sub>OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifie ou salifie.

35 36) Procédé selon la revendication 32, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).

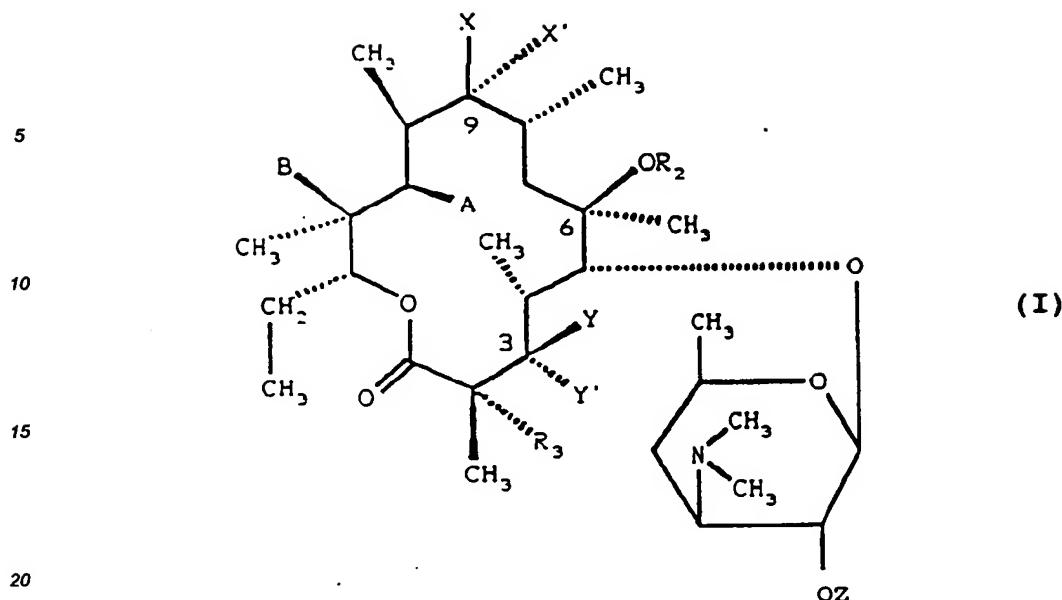
**Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES**

40 1) Procédé pour préparer des composés de formule (I) :

45

50

55



dans laquelle,

ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR,

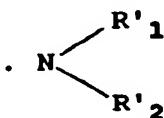
25 dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- 30 – un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- 35 . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkyloxy, alkényloxy ou alkynyoxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- 40 . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,
- . aryle, aralkyle,
- . aryloxy, aralkyloxy,
- . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

45 (chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxyle, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédemment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement substitués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyoxy carbonyle, éthyoxy carbonyle)

55

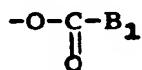


dans lequel :

ou bien  $R'_1$  et  $R'_2$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux  $R'_1$  et  $R'_2$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkyloloxy, alkényloloxy, alkynyloloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical  $Si(alc)_3$  ou  $Si(Oalc)_3$  dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,

ou bien  $R'_1$  et  $R'_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;

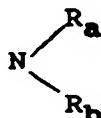
- . un groupement ammonium quaternaire,
- . 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,



20 dans lequel  $B_1$  représente soit un radical alkyle ou alkyloloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloloxy,

- . formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,
- .  $(CH_2)_nR'$ ,  $R'$  représentant le reste d'un acide aminé, et  $n$  représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,

ou bien  $X$  représente un radical



30 –  $R_a$  et  $R_b$  identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

35 –  $R_a$  et  $R_b$  pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

40 –  $R_a$  et  $R_b$  pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

45 et  $X'$  représente un atome d'hydrogène,

Y et  $Y'$  identiques ou différents de X et  $X'$  ont la signification de X et  $X'$

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $OR_4$ ,  $R_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

50 A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

ou A représente un radical  $OR'_4$ ,  $R'_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,

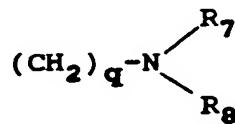
ou A représente un radical



représentant un groupement  $C=O$  formant avec B un groupement carbamate,  $R'_6$  représentant un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement

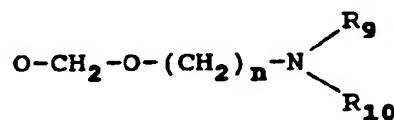
5



10

$R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et  $q$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6,  
ou A représente un radical

15

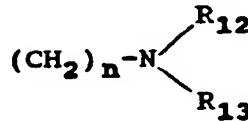


20

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et  $n$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6,  
R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical  $CONH_2$  ou  $CONHCOR_{11}$  ou  $CONHSO_2R_{11}$  dans lesquels  $R_{11}$  représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,  
R<sub>3</sub> en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical

25

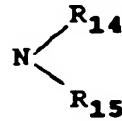
30



35

dans lequel  $R_{12}$  et  $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment,  $n$  représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical

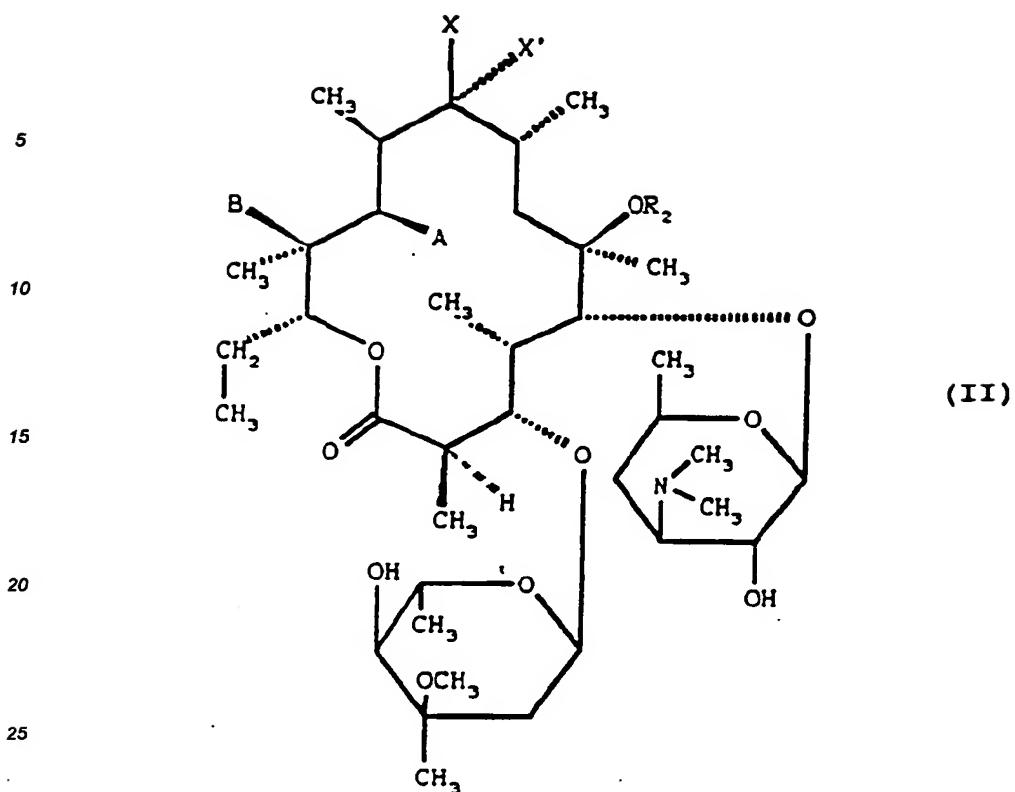
40



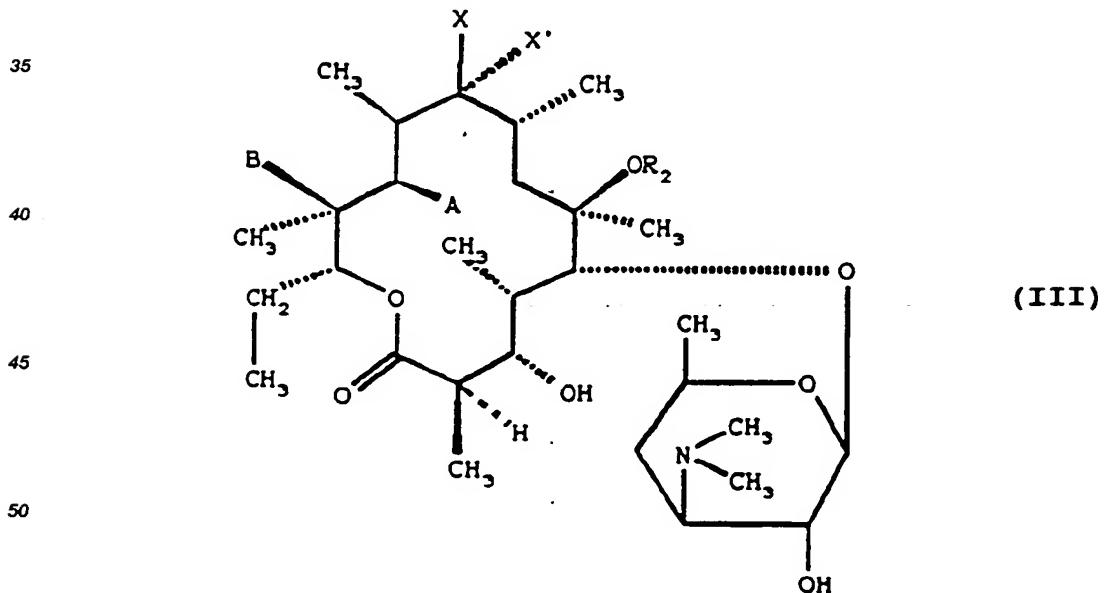
45

$R_{14}$  et  $R_{15}$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  
Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

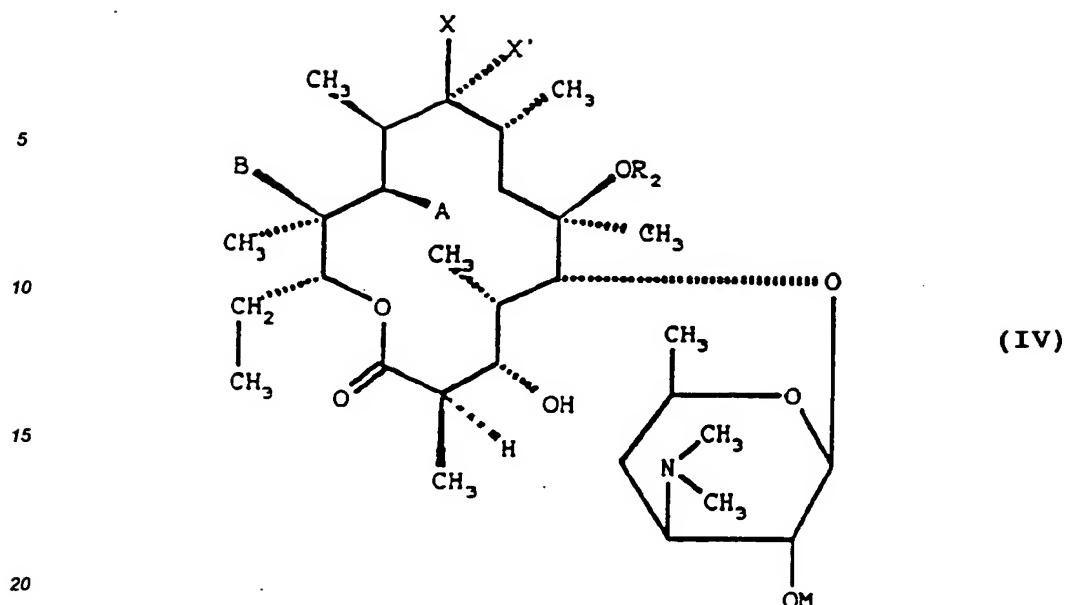
55



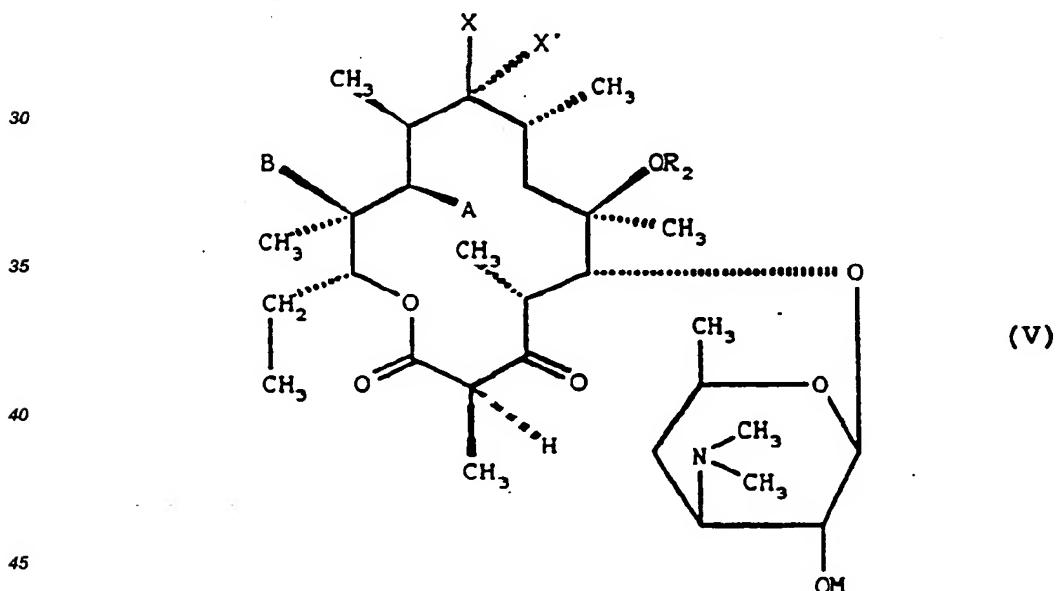
30 dans laquelle X, X', R<sub>2</sub>, B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :



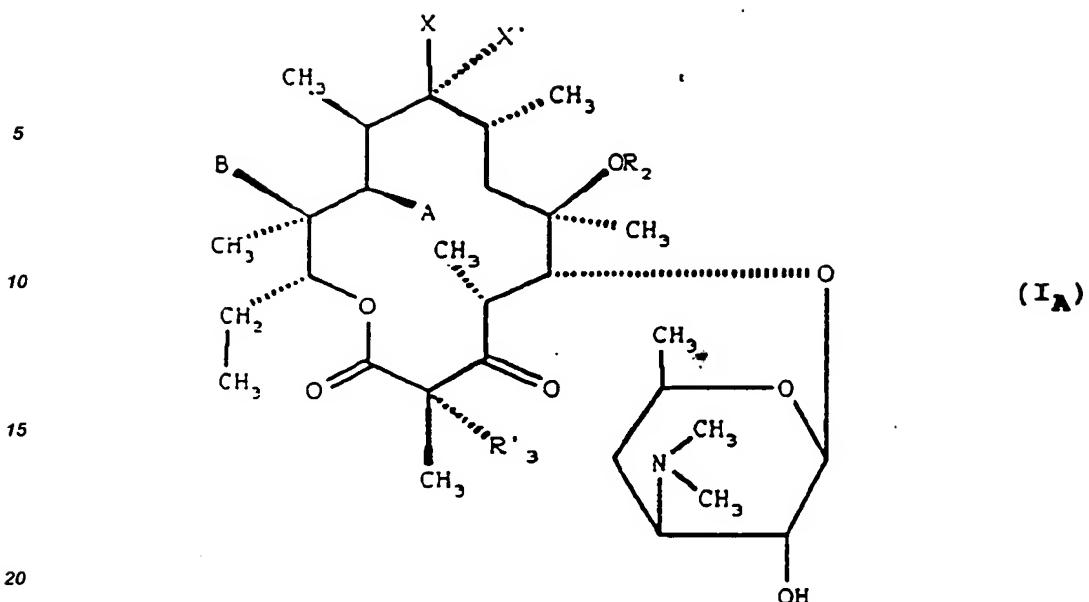
55 que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :



25 dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :

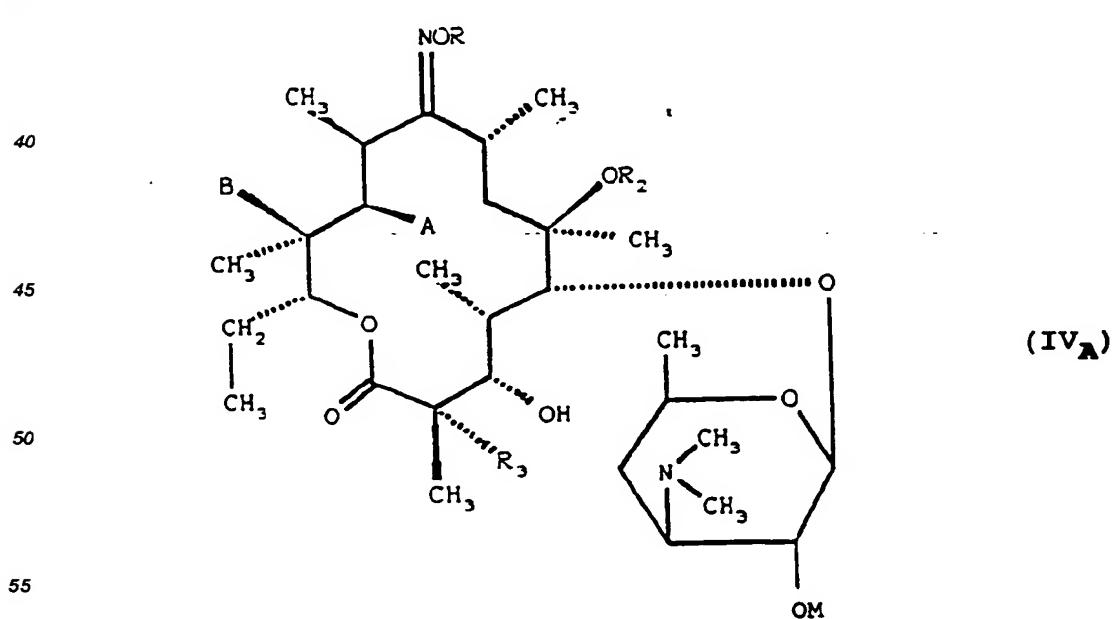


50 que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical R'3, R'3 ayant la même valeur que R3 à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (IA) :



25 c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'oxydation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

30 2) Procédé selon la revendication 1 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV<sub>A</sub>) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH<sub>2</sub>OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV<sub>A</sub>) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :



A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il

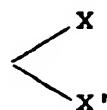
5 y a une insaturation en 10(11), R, R<sub>2</sub> et Z conservant la même signification que dans la revendication 1.

6 3) Procédé selon la revendication 1, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I<sub>A</sub>) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH<sub>2</sub>OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifie ou salifie.

7 4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).

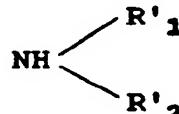
8 5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'oximation de la fonction 10 cétone peut être réalisée en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine RONH<sub>2</sub> portant le substituant R désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle

15



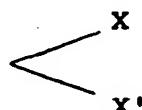
20 représente le groupement =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule

25



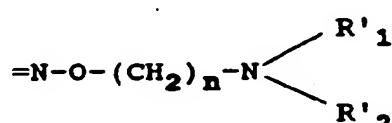
30 dans laquelle R'1 et R'2 ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle

35



35 représente le groupement

40

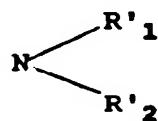


45 que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré.

6 6) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que pour préparer des produits de formule (I) dans laquelle X et X' représentent ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

7 7) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent 50 d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical

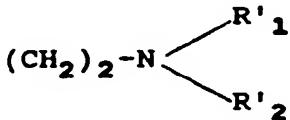
55



R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> conservant la même signification que dans la revendication 1.

8) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel le radical R est un radical

5



10

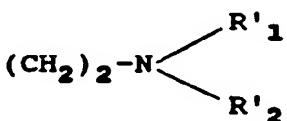
R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

9) Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

15

10) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel le radical R est un radical

20

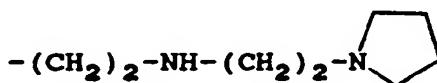


R'<sub>1</sub> représentant un atome d'hydrogène et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

25

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical

30

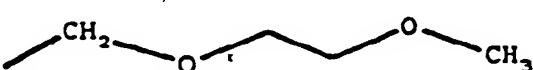


35

12) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

13) Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical :

40



45

14) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

15) Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical 3-pipéridinyle.

50

16) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle X et X' représentent ensemble une fonction cétone, on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X et X' ont la signification indiquée précédemment.

17) Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 14, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

55

18) Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical benzyle.

19) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

20) Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule

(II) dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical méthyle.

21) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule (V) ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester, puis si désiré à l'action d'un agent d'estéification de l'hydroxyle en 2' ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation puis le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, puis si désiré, soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

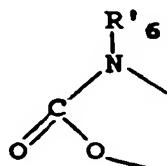
10 22) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A représente un radical OH.

23) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle B représente un radical OH.

15 24) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.

25) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent

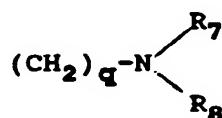
20



25

R'<sub>6</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :

30

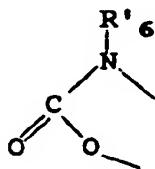


35

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

40 26) Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent

45



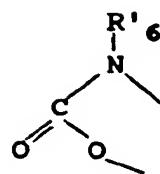
50

dans lequel R'<sub>6</sub> représente un radical arakyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

27) Procédé selon la revendication 26 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent

55

5



dans lequel R'6 représente un radical  $(CH_2)_4C_6H_5$ .

10 28) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) ou (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

**Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR**

15

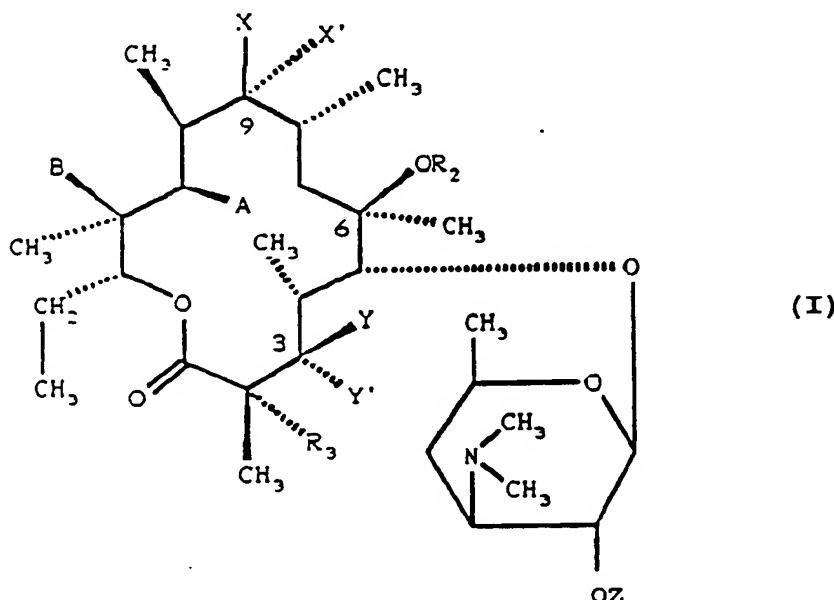
1) Procédé pour préparer des composés de formule (I) :

20

25

30

35



40 dans laquelle,

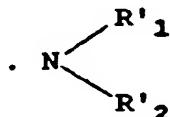
ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR, dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkylxyloxy, alkénylxyloxy ou alkynylxyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

. aryle, aralkyle,  
 . aryloxy, aralkyloxy,  
 . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,  
 (chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle,  
 5 aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements  
 suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à  
 10 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à  
 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédem-  
 ment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement subs-  
 titués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle,  
 aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyoxy carbonyle, éthyoxy carbonyle)

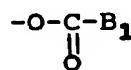
15



dans lequel :

20 **ou bien R'1 et R'2 identiques ou différents** représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou  
 alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle,  
 chacun de ces radicaux R'1 et R'2 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alky-  
 loxy, alkényloxy, alkynyoxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  
 amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes  
 25 de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de  
 carbone, par un radical Si(alc)<sub>3</sub> ou Si(Oalc)<sub>3</sub> dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4  
 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,  
 30 **ou bien R'1 et R'2** forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou  
 bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromati-  
 que, comportant jusqu'à 12 chaînons ;  
 . un groupement ammonium quaternaire,  
 . 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement  
 par un réactif nucléophile,

35



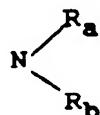
40

dans lequel B<sub>1</sub> représente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un  
 radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,  
 . formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,  
 . (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R', R' représentant le reste d'un acide aminé, et n représentant un nombre entier compris entre  
 0 et 6,

**ou bien X** représente un radical

45

50



– R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydro-  
 carboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical  
 55 hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
 les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non  
 aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical  
 alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

–  $R_a$  et  $R_b$  pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

5 –  $R_a$  et  $R_b$  pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

et  $X'$  représente un atome d'hydrogène,

Y et Y', identiques ou différents de X et  $X'$  ont la signification de X et  $X'$

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $OR_4$ ,  $R_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

10 A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

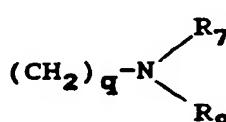
ou A représente un radical  $OR'_4$ ,  $R'_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate, ou A représente un radical

15



représentant un groupement  $C=O$  formant avec B un groupement carbamate,  $R'_6$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement

20

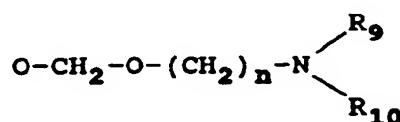


25

$R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

30 ou A représente un radical

35



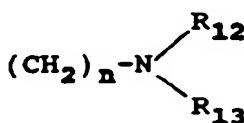
40

$R_9$  et  $R_{10}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

45 R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical  $CONH_2$  ou  $CONHCOR_{11}$  ou  $CONHSO_2R_{11}$  dans lesquels  $R_{11}$  représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

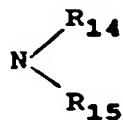
45 R<sub>3</sub> en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical

50



55

dans lequel  $R_{12}$  et  $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical



5

$R_{14}$  et  $R_{15}$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

10  $Z$  représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter  $X$  et  $X'$  ou  $Y$  et  $Y'$  peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

15

20

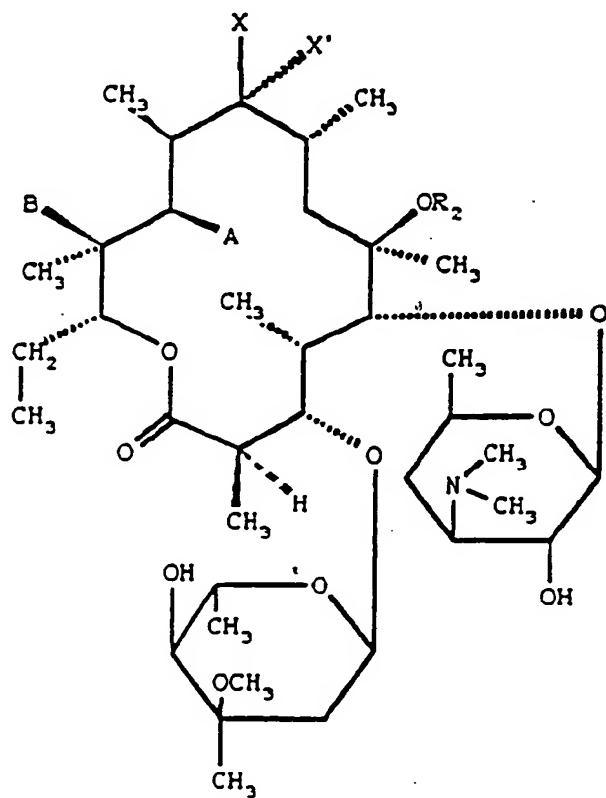
25

30

35

40

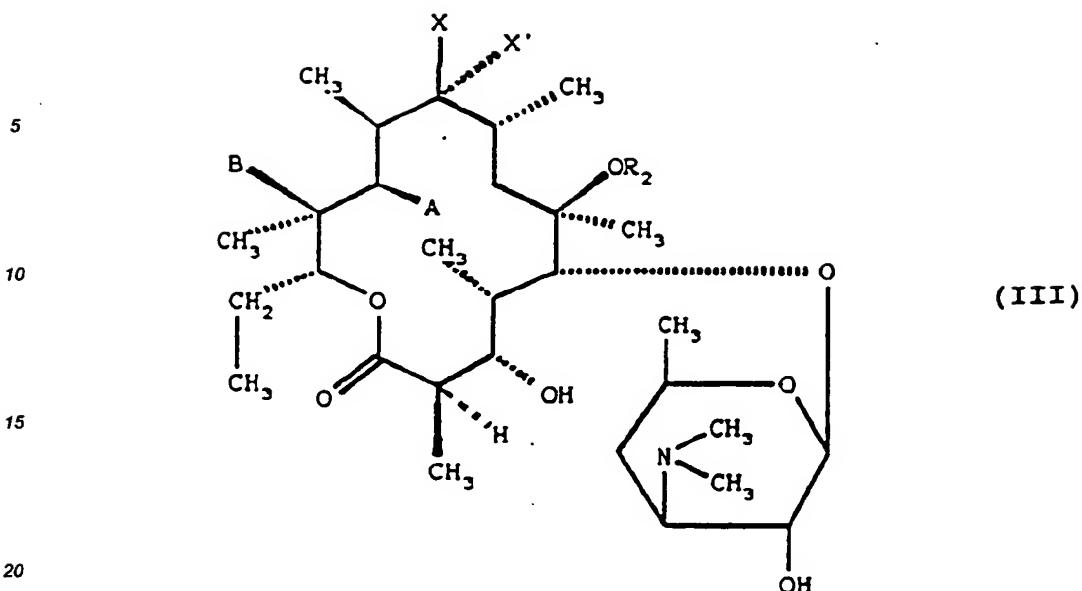
(II)



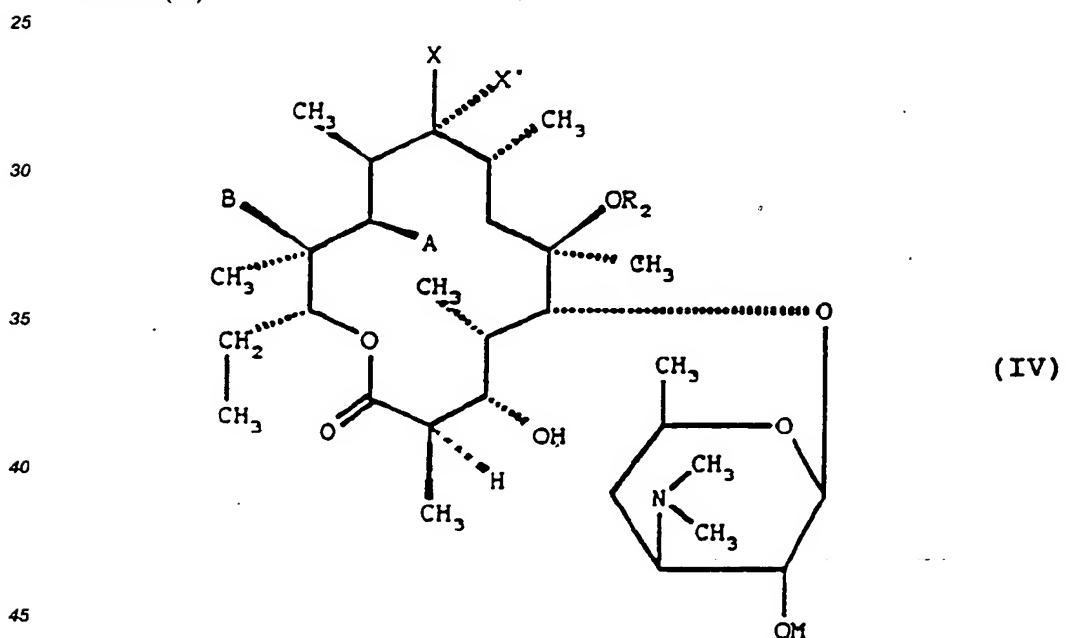
50

55

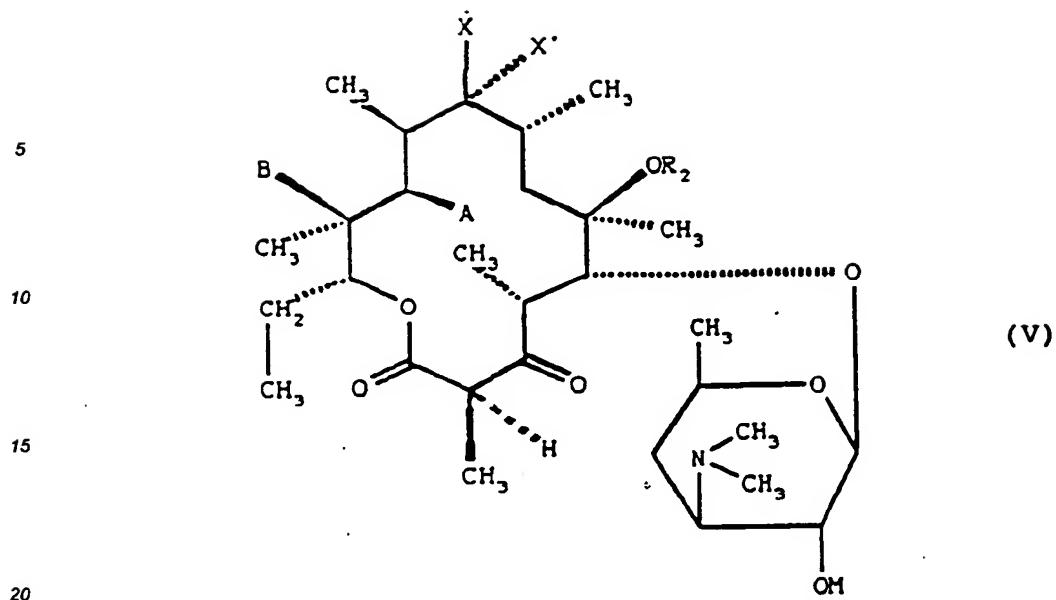
dans laquelle  $X$ ,  $X'$ ,  $R_2$ ,  $B$  et  $A$  conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :



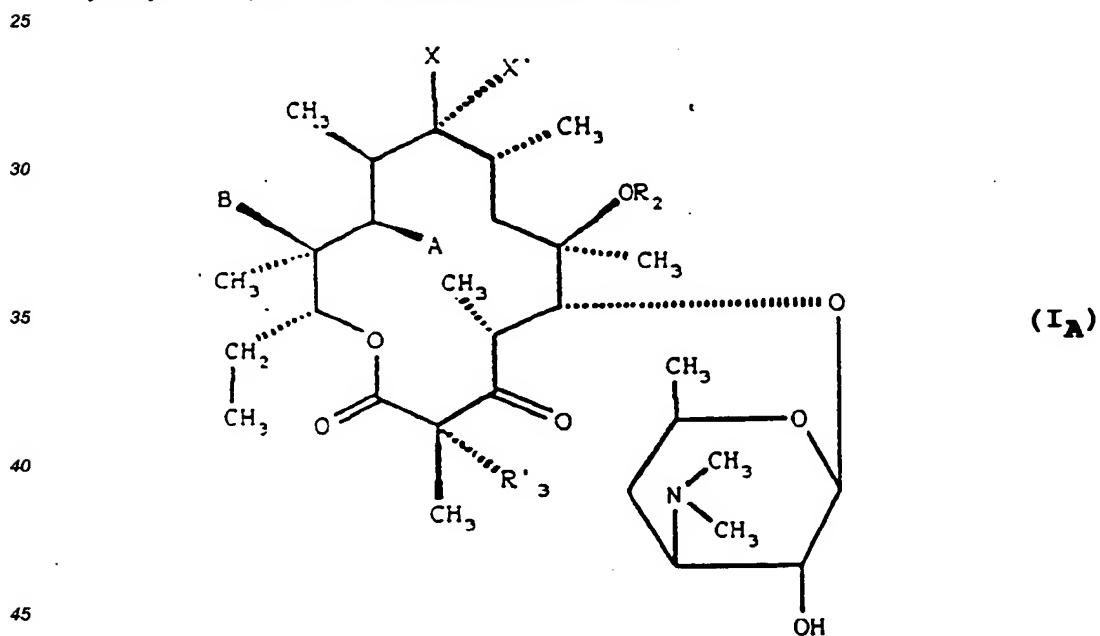
que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :



50 dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :



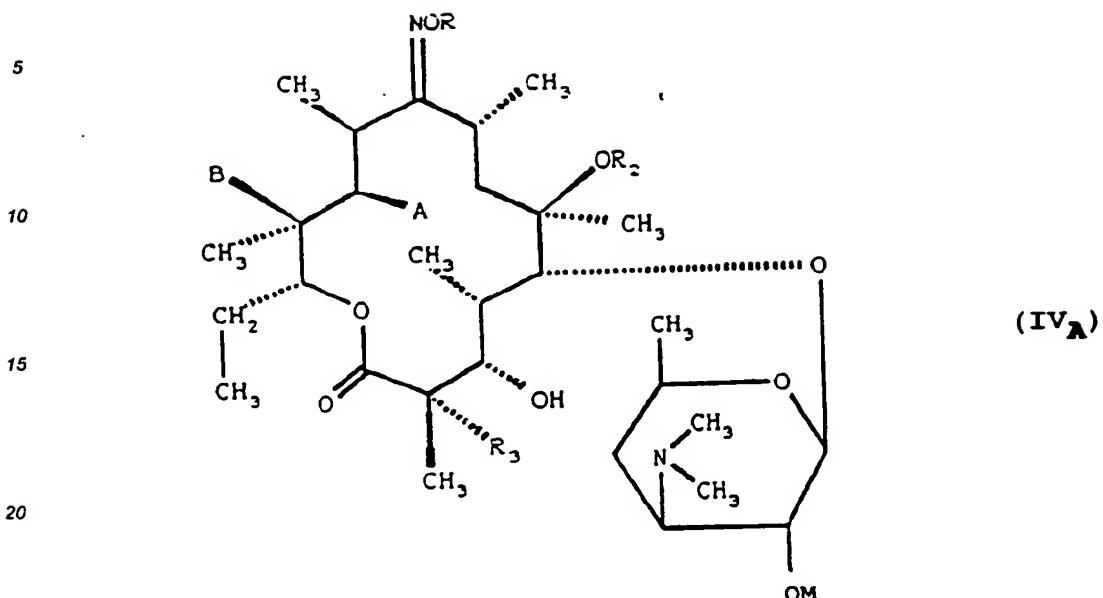
que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical  $R'_3$ ,  $R'_3$  ayant la même valeur que  $R_3$  à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) :



c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'oxydation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estéification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

55 2) Procédé selon la revendication 1 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV<sub>A</sub>) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH<sub>2</sub>OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV<sub>A</sub>) correspondant

saturé ou insaturé en 10(11) :



25 A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R<sub>2</sub> et Z conservant la même signification que dans la revendication 1.

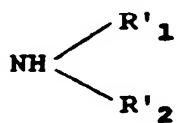
30 3) Procédé selon la revendication 1, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I<sub>A</sub>) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH<sub>2</sub>OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifie ou salifie.

35 4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).

5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'oximation de la fonction 35 cétone peut être réalisée en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine RONH<sub>2</sub> portant le substituant R désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle

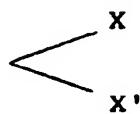


45 représente le groupement =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule



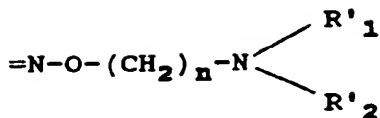
dans laquelle R'1 et R'2 ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle

5



représente le groupement

10

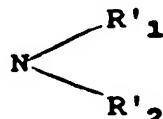


15 que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré.

6) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que pour préparer des produits de formule (I) dans laquelle X et X' représentent ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

20 7) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical

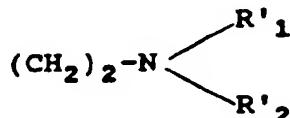
25



30 R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> conservant la même signification que dans la revendication 1.

8) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel le radical R est un radical

35

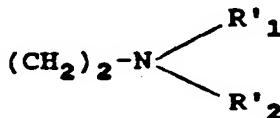


40 R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

9) Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

10) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel le radical R est un radical

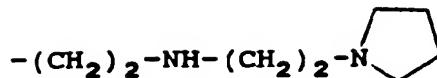
45



50

R'<sub>1</sub> représentant un atome d'hydrogène et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical



5 12) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation  $\text{NH}_2\text{OR}$  dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

10 13) Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation  $\text{NH}_2\text{OR}$  dans lequel R représente un radical :



15 14) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation  $\text{NH}_2\text{OR}$  dans lequel R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

16) Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation  $\text{NH}_2\text{OR}$  dans lequel R représente un radical 3-pipéridinylique.

20 16) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle X et X' représentent ensemble une fonction cétone, on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X et X' ont la signification indiquée précédemment.

25 17) Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 14, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation  $\text{NH}_2\text{OR}$  dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

18) Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation  $\text{NH}_2\text{OR}$  dans lequel R représente un radical benzyle.

19) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

30 20) Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical méthyle.

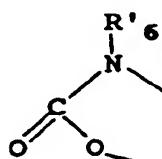
35 21) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule (V) ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester, puis si désiré à l'action d'un agent d'estérisation de l'hydroxyle en 2' ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation puis le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, puis si désiré, soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

40 22) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A représente un radical OH.

23) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle B représente un radical OH.

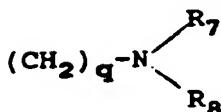
45 24) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.

25) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent



50

55 R'<sub>6</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :



$\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et  $q$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

10 26) Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent



dans lequel  $\text{R}'_6$  représente un radical arakyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

27) Procédé selon la revendication 26 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent



35 dans lequel  $\text{R}'_6$  représente un radical  $(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_5$ .

28) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) ou ( $\text{I}_A$ ) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

29) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare la 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-di-40 deoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

30) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare la 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine.

31) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent :

- la 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
- la 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
- le 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo-érythromycine.

32) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent :

- (E) 9-O-[2-[2-(1-pyrrolidinyl éthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
- (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl)

oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

– (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexo-pyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

33) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.

34) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 28 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.

35) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 29 à 32 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.

36) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II), (III), (IV) et (V) définis à la revendication 1.

20

25

30

35

40

45

50

55



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. C.I.S)		
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 17, no. 9, septembre 1974, pages 953-956, Washington, DC, US; R.A. LEMAIEU et al.: Glycoside cleavage reactions on erythromycin A. Preparation of erythranolide A." * page 954, composés 1-8 *	1,2,17-19,24,29-33,36	C 07 H 17/08 A 61 K 31/70		
Y	* En entier * ---	1-36			
X	ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 9, no. 1, 1976, pages 128-130, Washington, DC, US; S. PESTKA et al.: Induction of erythromycin resistance in staphylococcus aureus by erythromycin derivatives" * En entier *	1,2,17-19,24,29-33,36			
Y	IDEML ---	1-36			
X	JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol. 43, no. 5, mai 1990, pages 570-573, Toyko, JP; S. MORIMOTO et al.: "Chemical modification of erythromycins VI. Structure and antibacterial activity of acid degradation products of 6-O-methylerythromycins A." * En entier *	33	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. C.I.S)		
Y	IDEML ---	1-36	C 07 H A 61 K		
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications					
lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Demandeur			
LA HAYE	16-12-1991	SCOTT J.R.M.			
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS					
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention				
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date				
A : aperçu-plan technologique	D : cité dans la demande				
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons				
P : document intercalaire	R : membre de la même famille, document correspondant				

Page 2



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 91 40 3119

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 103, no. 11, 3 juin 1981, pages 3215-3217, Gaston, PA, US; R.B. WOODWARD et al.: "Asymmetric total synthesis of erythromycin. 3. Total synthesis of erythromycin" * Composés 3c,3d * ---	33	
X	EP-A-0 284 203 (BEECHAM GROUP PLC) * Résumé *	33	
Y	---	1-36	
X	EP-A-0 194 833 (BEECHAM GROUP PLC) * Revendications *	33	
Y	---	1-36	
X	EP-A-0 119 431 (TARCHEOMINSKIE ZAKLADY FARMACEUTYCZNE "POLFA") * En entier *	33	
Y	---	1-36	
Y	GB-A-1 461 032 (PLIVA PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL WORKS) * En entier *	1-36	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Y	EP-A-0 195 960 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD) * Résumé; page 1, lignes 1-15 *	1-36	
X	EP-A-0 260 938 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD) * Résumé; page 1, ligne 1 - page 4, ligne 66 *	33	
	---	-/-	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	16-12-1991	SCOTT J.R.M.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
A : arrêté-plan technologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non-brevetée	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	Q : membre de la même famille, document correspondant		



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Page 3

N° de la demande

EP 91 40 3119

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)		
Y	US-A-3 923 784 (KIERSTEAD et al.) * Colonne 1, ligne 10 - colonne 9, ligne 4 *	1-36			
X	EP-A-0 216 169 (BEECHAM GROUP PLC) * En entier *	33			
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int. Cl.5)		
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications					
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur			
LA HAYE	16-12-1991	SCOTT J. R. M.			
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS					
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrrière-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire					
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membres de la même famille, document correspondant					

EPO FORM 1501 (02/82)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**